

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna

TESIS DOCTORAL



**ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE.
¿VARIANTE DEL LIQUEN PLANO PILARIS O
ENTIDAD PROPIA?
Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de
73 casos**

AUTOR: Claudia Bernárdez Guerra

DIRECTORES: Luis Requena Caballero
Ana María Molina Ruiz

Departamento de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz,
Departamento de Medicina Interna, Universidad Autónoma, Madrid

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Interna



D. Luis Requena Caballero, Catedrático de Dermatología del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y
Dña. Ana María Molina Ruiz, Profesor Asociado de Dermatología del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICAN:

Que **Dña. Claudia Bernárdez Guerra** ha realizado bajo su dirección el trabajo "Alopecia Frontal Fibrosante, ¿Variante del liquen plano pilaris o entidad propia? Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 73 casos" que a su juicio reúne las condiciones para optar al Grado de Doctor.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid a 10 de febrero del año dos mil dieciocho

Vº Bº Director de la Tesis Doctoral
Profesor Luis Requena Caballero
Catedrático de Dermatología
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

Vº Bº Director de la Tesis Doctoral
Profesora Ana María Molina Ruiz
Catedrático de Dermatología
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid

A mi familia Freiya, Tindaya, Enrique y Adrián

“Después de todo, ¿qué es un científico entonces? Es un Hombre curioso que mira a través del ojo de una cerradura, la cerradura de la naturaleza, tratando de saber qué es lo que sucede.”

Jacques Cousteau

Agradecimientos

Me gustaría comenzar expresando mi más sincero agradecimiento a mis mentores y maestros en la ciencia y la dermatología.

Al Profesor Luis Requena, un científico brillante, capaz de inculcar las ganas de investigar y conocer a todos sus alumnos. Una persona con una paciencia y amabilidad desbordantes, sin cuya ayuda no hubiera sido posible realizar este proyecto, y ni siquiera mi proyecto vital de la dermatología. Es sin dudar, mi padre Dermatológico.

A la Profesora Ana Molina. Desde el primer día comprendí que su forma feliz y alocada de ver el mundo, lo hacía todo más divertido y le daba valor. Siempre incitándome a investigar, a innovar, a actuar. Demostrándome que el conocimiento es la base de las ganas y que las ganas son el motor del mundo.

Gracias por enseñarme tanto a mis mentores en la Tricología. El Profesor Don Francisco Camacho, cuyos conocimientos de la tricología y la endocrinología han sido base a gran parte de la tricología actual. Y cuyas ideas me llevaron a comenzar a plantearme las preguntas que me llevaron a iniciar la investigación.

Y el Profesor Sergio Vañó, siempre dispuesto a ayudar, a comentar y opinar sin esperar nada a cambio. Dando forma a muchas de las ideas con las que comenzábamos las investigaciones.

Finalmente muchas gracias al servicio de dermatopatología de la Fundación Jiménez Díaz por su inestimable ayuda para recoger datos, cristales y demás. Especialmente agradezco a la Dra. Yosmar Pérez su participación en el estudio, sin su ayuda la revisión de las biopsias no hubiera sido posible.

Gracias a mi hermana, Freiya, por ser una luz en cualquier camino oscuro, a mi madre y a mi padre, Juani y Enrique por enseñarme desde el primer día la importancia de la curiosidad, y por sus sabios consejos a lo largo de la vida. Gracias también a Adrián. Por estar y ser, y por escuchar.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	13
1. Historia de la alopecia frontal fibrosante	18
2. Anatomía, arquitectura y fisiología del folículo piloso normal	20
3. Clasificación de las alopecias cicatriciales	34
4. Alopecia frontal fibrosante	36
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	49
MATERIAL Y MÉTODOS	53
1. Estudio histopatológico	55
2. Estudio hormonal de pacientes premenopáusicas	60
RESULTADOS	63
1. Estudio histopatológico	65
2. Estudio hormonal de pacientes premenopáusicas	84
DISCUSIÓN	87
1. Análisis de los hallazgos histopatológicos en los 73 casos de AFF y comparación con casos de LPP y con la literatura	89
2. Comparación entre AFF y LPP, y las controversias en la clasificación de la NAHRS	112
3. Comparación con otras alopecias	116
4. Discusión de los resultados del análisis de hormonas sexuales	122
CONCLUSIONES	127
1. Diferencias histopatológicas entre AFF y LPP	129
2. Asociación de alteraciones hormonales sistémicas con AFF	129
LIMITACIONES	131
BIBLIOGRAFÍA	133

Abreviaturas

fp- Folículo piloso

ANC- alopecia no cicatricial

AAG- Alopecia androgenética

AC- alopecia cicatricial

AFF- alopecia frontal fibrosante

LPP- liquen plano pilaris

LP- liquen plano

LEF/TCF - factor de célula T/ factor potenciador linfoide

EDA - ectodisplasina A

EDAR - receptor A de ectodisplasina

NF- κ B- factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

BMP - proteína morfogénica ósea

PDGF - factor de crecimiento epidérmico derivado de plaquetas

PDGFR α - receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas

SHH - Sonic hedgehog

Ptc 1-Patched 1

VCP - vainas conectivas perifoliculares

VRI- vaina radicular interna

VRE - vaina radicular externa

mep - músculo erector pili

Hr- Hairless

ADN-Ácido dextrirribonucleico

CPA- células presentadoras de antígeno

NK -células *natural killer*

CK15 -citoqueratina 15

NAHRS - North American Hair Research Society

IFD- Inmunofluorescencia directa

QPAF- Queratosis pilar atrófica facial

UO- Ulerythema ophryogenes

AV- Atrofoderma vermiculatum

QPAD- queratosis pilar atrófica decalvante

SGLPL- Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur

AFPA- Alopecia fibrosante con patrón androgenético

IHQ- inmunohistoquímica

FJD - Fundación Jiménez Díaz

UAM- Universidad Autónoma de Madrid

AT- Alopecia por tracción

AA- alopecia areata

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El folículo piloso (fp) es uno de los miniórganos más complejos del cuerpo humano. Sirve como productor de proteínas que compondrán los tallos pilosos implicados en la comunicación psicosocial, la excreción de sustancias, así como la protección, siendo también parte del sistema sensorial de la piel. El correcto funcionamiento de múltiples mediadores entre mesénquima y epitelio será indispensable para el mantenimiento de este órgano que se regenera múltiples veces a lo largo de la vida. Del estudio de este órgano se encarga la tricología, parte integrante de la dermatología. Si bien siempre ha sido un tema de gran interés debido al asombroso ciclo vital del mismo, actualmente está ganando importancia debido a la mayor demanda por parte de pacientes con problemas capilares y el mejor conocimiento de su patología. La alteración de la imagen personal es una situación cada vez peor aceptada por los pacientes, obligando a los dermatólogos a conocer y aprender a controlar patologías que años atrás despertaban poco interés al ser vistos como procesos banales.

La causa más frecuente de consulta en tricología la componen las alopecias no cicatriciales (ANC) –principalmente la alopecia androgenética (AAG). El pelo tiene una importante función en las relaciones psicosociales, al ser interpretado como símbolo de juventud, salud, fertilidad y potencia sexual. Por ello, su pérdida o alteración, si bien no suele asociarse a patologías potencialmente malignas, si presenta un impacto psicosocial importante, pudiendo disminuir la autoestima del paciente, empeorar sus relaciones interpersonales, e incluso la posición social, hasta un grado que en la actualidad se considera subestimado (1).

Las alopecias cicatriciales (AC), aunque son menos frecuentes que las no cicatriciales, tienden a ser más agresivas y su carácter no reversible hace que sean un reto importante para el clínico. Es indispensable alcanzar un conocimiento más profundo de la presentación y etiopatogenia de las mismas para poder ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento más efectivo.

1. Historia de la alopecia frontal fibrosante

La alopecia frontal fibrosante (AFF), fue descrita originalmente por Kossard en 1994 (2), tras la observación repetida de un patrón muy característico de AC en mujeres caucásicas en Australia. Si bien se le otorga el mérito de la primera descripción, parece ser que un médico sueco, Axel Munthe, fue el que realizó verdaderamente la primera descripción de pacientes con esta enfermedad en su libro “The Story of San Michele” en 1929 (3). Dos años tras la descripción inicial de Kossard, en 1996 Feldman y cols. describieron 2 pacientes con los mismos hallazgos clínico-patológicos (4), y en 1997 el grupo de Kossard amplió su serie inicial con una descripción más detallada del proceso (5). En estas primeras publicaciones se describía un cuadro de AC con un patrón de afectación de la línea de implantación frontal capilar que daba lugar a un retroceso progresivo de la misma. Las pacientes eran en su totalidad mujeres postmenopáusicas sanas, con una edad media de 66.8 años. El cuadro presentaba, de forma característica, eritema e hiperqueratosis perifolicular, y con mucha frecuencia afectaba también a las cejas. Histopatológicamente se observaban hallazgos superponibles a los del liquen plano pilar (LPP), considerándolo por tanto una variante del mismo. Sin embargo, se observó que la AFF difería del LPP tanto en el patrón de presentación como en el hecho de que no se observaba asociación de AFF con lesiones de liquen plano (LP) en mucosas o en otras áreas corporales, algo que sí se observa hasta en el 50% de los pacientes con LPP multifocal (6).

La denominación inicial del cuadro fue “alopecia frontal fibrosante postmenopáusica” debido al perfil endrocrinológico de las pacientes en las que fue descrito. Esto cambió en 2002, cuando Faulkner y cols. describieron la primera paciente premenopáusica afectada por AFF (7). Desde entonces, el aumento de la incidencia en pacientes premenopáusicas, e incluso la descripción del proceso en varones, ha motivado que la denominación actual de este cuadro sea “alopecia frontal fibrosante”, eliminándose el calificativo original de postmenopáusica (8).

Existen descripciones de varias series de pacientes que ratifican la presentación clínica característica descrita en los artículos iniciales, pero asociando otras manifestaciones frecuentes, como son la presencia de pápulas faciales (8), pigmentación reticulada facial (9), y pérdida de pelo en otras áreas corporales (10,11). A medida que aumentaba el conocimiento de esta entidad, se comenzaron a buscar las posibles alteraciones etiopatogénicas subyacentes, así como tratamientos eficaces, aunque hasta la fecha estos últimos aún no se han conseguido. Su consideración como variante de LPP o una entidad independiente también es un tema controvertido.

Pese a que en los últimos años se han descrito numerosos casos de AFF en la literatura, así como múltiples estudios que analizan diversos aspectos de la etiopatogenia de esta enfermedad (Fig. 1), los estudios histopatológicos continúan siendo muy escasos. La presentación clínica tan característica de la AFF determina que la toma de biopsias en estos pacientes no siempre sea necesaria para el diagnóstico. Sin embargo, un conocimiento profundo de los hallazgos y claves histopatológicas de la AFF constituyen la base de la investigación de la etiopatogenia del proceso y es importante en la búsqueda de tratamientos eficaces. La pérdida irreversible de pelo en las áreas afectadas por este tipo de alopecia, junto con las incongruencias o curiosidades de su forma de presentación han hecho que se convierta en un tema en auge dentro de la dermatología.

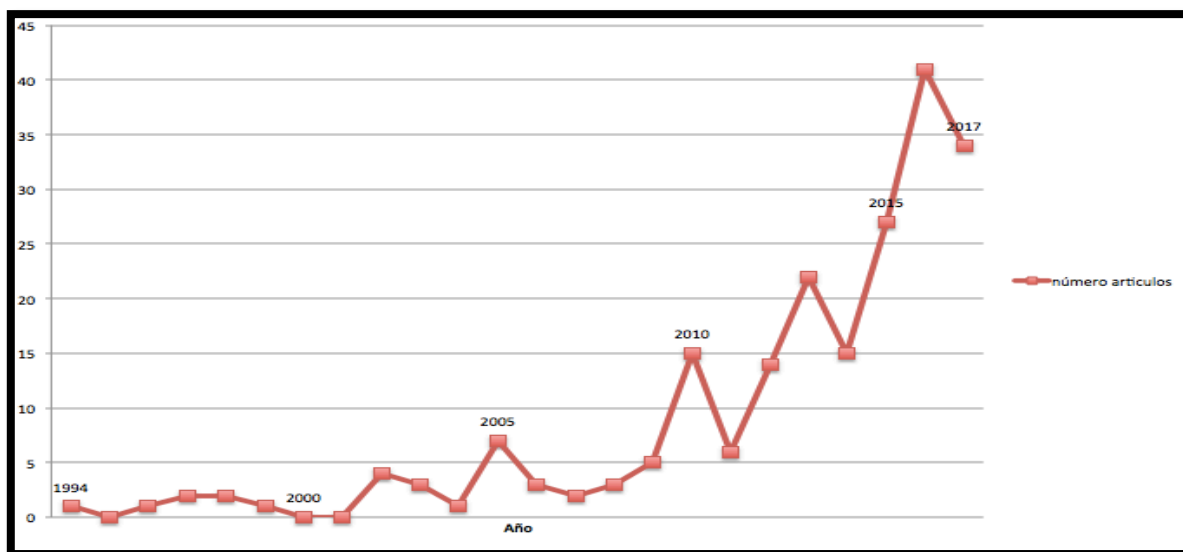


Fig. 1. Aumento del número de artículos en Pubmed con la búsqueda "Alopecia frontal fibrosante" desde su descripción en 1994.

2. Anatomía, arquitectura y fisiología del folículo piloso normal

El pelo es una estructura que se encuentra únicamente en mamíferos, en quienes a lo largo de la evolución su función principal ha sido servir como aislamiento y protección contra los elementos. En los seres humanos actuales, sin embargo, ha pasado a tener una importante función en las interacciones sociales.

Parece ser que fue Malpighi quien hizo las primeras descripciones sobre la estructura de los fp, en un trabajo en el que describió los folículos de las vibrisas de caballos y mulas publicado de forma póstuma en 1967 por la *British Royal Medical Society*. Después de esta descripción original, se produjo un vacío en la literatura hasta 1910, cuando Pinkus describió los fp humanos, detallando su estructura, distribución, patrones de crecimiento y embriología (12). Desde entonces se ha producido un notable incremento en nuestro conocimiento del fp y su crecimiento, permitiendo un mejor estudio de los cuadros de alopecia y sus posibles tratamientos. Con cada ciclo del fp, este desaparece y se regenera, repitiendo las fases de su desarrollo inicial. Por ello, muchos factores de crecimiento y vías de señalización importantes durante el desarrollo y morfogénesis del fp son también importantes en una correcta regulación de los ciclos.

2.a. Embriología del folículo piloso

Desde un punto de vista morfológico, el desarrollo del fp se ha dividido en 8 estadios consecutivos, cada uno de los cuales se caracteriza por el patrón de expresión específico de factores de crecimiento y sus receptores, antagonistas, moléculas de adhesión, así como componentes intracelulares de señales de transducción (13).

El desarrollo embriológico de los fp comienza en la región de la cabeza y va progresando caudalmente, iniciándose al final del segundo mes de desarrollo intraútero. Los fp se desarrollan a partir de pequeños agregados celulares, denominados placodas epiteliales, que se van expandiendo hasta formar otras estructuras denominadas “germen piloso primitivo”, que van a dar origen a la totalidad de la porción epitelial del fp (13). Las células mesenquimales también

agrupadas debajo de este germen epitelial darán lugar posteriormente a la papila folicular (14).

El desarrollo correcto del fp depende de una serie de complejas interacciones epitelio-mesénquima que dan lugar a los diferentes estadios del desarrollo del fp. Se han identificado muchas de las moléculas reguladoras de esta interacción, pero su función exacta en muchos casos es aún desconocida. No sólo por el hecho de que existen zonas de la piel con pelo y otras sin él, sino también porque algunos de estos mediadores van a generar un efecto diferente según el fp sobre el que están actuando, en una misma persona. La mayoría de los procesos patológicos del pelo, tanto por exceso como por defecto, permanentes o no, se deben a alteraciones en el ciclo folicular, que se regula por mecanismos muy similares a los de la morfogénesis embrionaria (15).

Uno de los primeros factores intermediarios del desarrollo del fp es la vía de la WNT/ β -catenina. La activación de receptores específicos por moléculas WNT evita la degradación de β -catenina, la cual penetra al núcleo celular donde forma un complejo con la familia factor de célula T/ factor potenciador linfoide (LEF/TCF) de factores de transcripción (15,28). Esta activación de la β -catenina parece necesaria para establecer la “competencia epitelial”, el estado en el que el tejido epitelial adquiere el potencial de desarrollarse hacia un fp (13).

La activación de la vía WNT regula a su vez la vía de la ectodisplasina A (EDA)/receptor A de ectodisplasina(EDAR)/ factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), con una función importante en el desarrollo inicial del fp (16–18). Estas moléculas, sin embargo, no sólo estimulan el desarrollo del fp de forma directa, sino también suprimiendo la vía de señales de la proteína morfogénica ósea (BMP) mediante el antagonista Noggin. La secreción de Noggin por las células mesenquimales dérmicas va a ser estimulado por el factor de la vía WNT, así como por el factor de crecimiento epidérmico derivado de plaquetas (PDGF) que activa al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α) (19).

Otra proteína secretada por la placoda y con gran importancia en la interacción epitelio-mesénquima es el *Sonic hedgehog* (SHH) cuyo receptor *Patched 1* (Ptc 1) se expresa en las células germinativas y en la papila folicular subyacente estimulando su proliferación para dar lugar a la maza y posteriormente al bulbo folicular(13). La formación del bulbo folicular tiene lugar mediante la elongación del germen folicular primitivo con la formación de un cordón de células epiteliales y la modificación de las células mesenquimales dérmicas circundantes. Las células mesenquimales que se encuentran a ambos lados de la región del bulbo folicular se convertirán en las vainas conectivas perifoliculares (VCP) del fp y las que se encuentran en la punta de esta estructura con forma de maza se convertirán en la papila folicular. Las células que bordean superiormente a esta estructura bulbosa se convertirán en la matriz folicular que mediante la división celular dará lugar al tallo piloso y a la vaina radicular interna (VRI). La vaina radicular externa (VRE) a su vez forma tres protuberancias a ambos lados del folículo piloso formando un ángulo obtuso con la superficie cutánea. La más superficial de las tres será la precursora de la glándula apocrina, que en el embrión existe en todos los fps, pero que involuciona en la mayoría de ellos en el momento del nacimiento, permaneciendo sólo en algunas regiones anatómicas (axila y región genital). La protuberancia intermedia dará lugar a la futura glándula sebácea, y la más profunda será el “bulge”, localización de las células madre epiteliales que permitirán regenerar la parte variable del fp en cada ciclo folicular. Esta protuberancia más profunda será también la zona de inserción del músculo erector pili (mep), que con su contracción permite verticalizar el fp.

Existen una serie de moléculas específicas que permitirán la diferenciación de las células epiteliales y mesenquimales en las diferentes estructuras del fp. GATA-3 es un potente diferenciador de la VRI. Notch 1, una proteína de membrana y sus ligandos Serrate1 y Serrate2 se expresan en aquellas células matriciales destinadas a componer la VRI y el tallo piloso (13).

Cuando el fp es ya una estructura completamente madura, la luz central del ostium folicular se va a formar por necrosis celular y posterior queratinización de las células epiteliales en el infundíbulo. Llega entonces el turno de la formación del tallo piloso, en cuya regulación se encuentran presentes moléculas que ya lo estuvieron en

el desarrollo embriológico de la estructura, como son WNT- β -catenina/Lef relacionados con la formación de queratinas y BMP. El gen FoxN1 juega un papel importante no sólo en la regulación de la diferenciación de los queratinocitos de la VRI, sino también en la señalización de transferencia específica de pigmento de los melanocitos a los queratinocitos del tallo (20). Los genes *Hairless* (Hr) son responsables de la fuerte conexión entre la papila folicular y la evolución menguante del fp en catagen y telogen. En su función como controlador de la apoptosis, Hr funciona como un represor negativo de la transcripción, asegurándose que esta apoptosis solo tenga lugar en tejidos específicos y en el orden correcto. En trabajos experimentales llevados a cabo en ratones *knockout* para estos genes se ha observado cómo se forman fps anómalos, similares a los observados en casos de mutaciones en los receptores de vitamina D o RXR- α (un receptor de retinoides), lo que sugiere que todos ellos utilizan las mismas vías de señalización para activar el catagen (15)

Fases de la embriogénesis	1. Inducción del fp.	2. Formación de la placoda	3. Fase de organogénesis	4. Fase de diferenciación celular
Vías y factores de transcripción inductores	WNT/ β -catenina EDA/EDAR NF- κ B	FGF KGF EGF	WNT/ β -catenina EDA/EDAR NF- κ B Shh Ciclina 01 Laminina 511 PDGF/PDGFR α Snail Noggin MAPK	BMPRIA Msx1 y 2 Gata 3 Fox N1 Hoxc13 Sox2 Notch Lef-1 Dlx3 WNT/ β -catenina
Señales inhibitorias	BMP		BMP	BMP6

Tabla 1. Moléculas implicadas en el desarrollo del fp y la posterior regulación de los ciclos pilosos.

2.b. Ciclo Folicular

Para poder estudiar la histopatología de las alopecias resulta primordial comprender el ciclo folicular y los cambios morfológicos que sufre el fp en cada una de sus fases. Las alopecias afectan con mayor frecuencia a una determinada fase del ciclo folicular, siendo el anagen, la fase activa del crecimiento (con síntesis de ADN y melanogénesis), la más vulnerable (21). Del total de los 100.000 folículos pilosos existentes en el cuero cabelludo humano normal, aproximadamente el 85% se encuentra en fase de anagen, con una duración media de 2 a 7 años. En el anagen tardío el segmento inferior de los fps se encuentra en la dermis profunda o en la hipodermis, y presenta una morfología característica en tenaza, con la papila rodeada por células germinativas que se irán queratinizando según asciendan. Tras el anagen, el fp entra en fase de catagen, la más corta del ciclo, con una duración de 2 a 3 semanas. Esta fase se caracteriza por la retracción del segmento inferior del fp, que se sitúa más superficial, lo que provoca un arrugamiento de la VRE que adquiere aspecto ondulado, con células apoptóticas dispersas, especialmente en la porción inferior, y que aparece rodeada por una gruesa lámina vítrea de contorno ondulado (13). En el cuero cabelludo normal solo el 1-2% de los fps se encuentran en catagen, siendo normal no observar ninguno en una biopsia sin alteraciones. El telogen es la última fase del ciclo folicular, con una duración media de 3 meses. En esta fase la síntesis de ADN ha cesado por completo y la melanogénesis está interrumpida. Al final de la fase de telogen el tallo piloso se desprende, comenzando un nuevo ciclo folicular. Los folículos en telogen muestran su segmento inferior retraído y abultado (maza en telogen), situado en la dermis media o superior, y aparecen compuestos básicamente por la porción permanente del fp (infundíbulo e istmo).

Como ya comentamos, las células madre epiteliales del folículo piloso se encuentran en un ensanchamiento de la VRE que coincide con la inserción del mep, estructura conocida como protuberancia o *bulge*. Las células madre mesénquimales residen en las VTC perifolicular. En cada ciclo folicular la activación de estas células madre dará lugar a la reaparición de la porción transitoria del fp y, por tanto, a un nuevo ciclo folicular.

Por el momento, solo se conoce una manera fisiológica e irreversible de finalizar los ciclos foliculares que es la muerte celular programada. En ratones, se ha observado que algunos fp aislados pueden presentar una inflamación perifolicular que destruye la región del *bulge* y con ella la capacidad del fp de iniciar un nuevo ciclo piloso (22). Esta destrucción específica podría servir para eliminar los folículos degenerados o con mal funcionamiento y podría también estar implicada en algunas formas de alopecia cicatricial, e incluso en las lentamente progresivas como la AGA (15).

2.c. Anatomía del folículo piloso

Existen 3 tipos de folículos pilosos, con variaciones mínimas en la estructura, principalmente del propio tallo piloso ya que la principal diferencia entre vello y pelo terminal es la ausencia en el primero y presencia en el segundo de médula en el tallo piloso. El periodo prenatal se caracteriza por la presencia de lanugo, que son pelos finos, incoloros y blandos. Este pelo caerá en dos tercios de los recién nacidos antes del nacimiento, y en los restantes a las pocas semanas del mismo (13). Tras ello aparecerán, según la zona corporal, bien los pelos vellosos o terminales. Los pelos terminales tienden a presentar un diámetro mayor de $60\mu\text{m}$, presentan siempre médula central en el tallo piloso y pueden crecer hasta más de 100cm de longitud. El bulbo piloso de los folículos terminales en fase de anagen se localiza en la hipodermis. Los pelos vellosos tienen menos de $30\mu\text{m}$ de diámetro y se caracterizan por un tallo piloso sin médula y no suelen medir más de 2cm de longitud. El bulbo piloso de estos fps en anagen se localiza en dermis reticular y pueden ser reconocidos fácilmente por presentar una VRI del mismo grosor que el tallo piloso o incluso mayor (23). Existe otra variedad de pelo en la etapa postnatal, denominado indeterminado y es aquel que se encuentra intermedio en tamaño en comparación con pelos vellosos o terminales.

La estructura del fp de todos los tipos de pelo es similar. Ya que los hallazgos histopatológicos de los distintos tipos de alopecia pueden ser sutiles, conviene conocer en profundidad la anatomía de un fp normal para poder así diferenciarlos. Sea cual sea el tamaño del fp, este puede encontrarse en cualquiera de las tres fases del ciclo folicular, previamente descritas. Ya que el fp varía en su arquitectura según la fase del ciclo, describiremos detenidamente la fase de anagen, en la cual el fp se encuentra en su

máximo esplendor, para posteriormente pasar a describir las diferencias en las siguientes fases.

En este estudio, nosotros utilizaremos cortes verticales para valorar los hallazgos histopatológicos. Los cortes transversales cada vez se utilizan más en el estudio histopatológico de las alopecias de cuero cabelludo porque permiten realizar un mejor conteo de fps y determinar con mayor exactitud si existe o no una disminución en el número total de los mismos. Sin embargo, para el estudio de la distribución y la composición del infiltrado inflamatorio los cortes verticales son de mayor rendimiento, ya que permiten establecer con más exactitud el segmento del fp afectado y la distribución del infiltrado en esas estructuras afectadas.

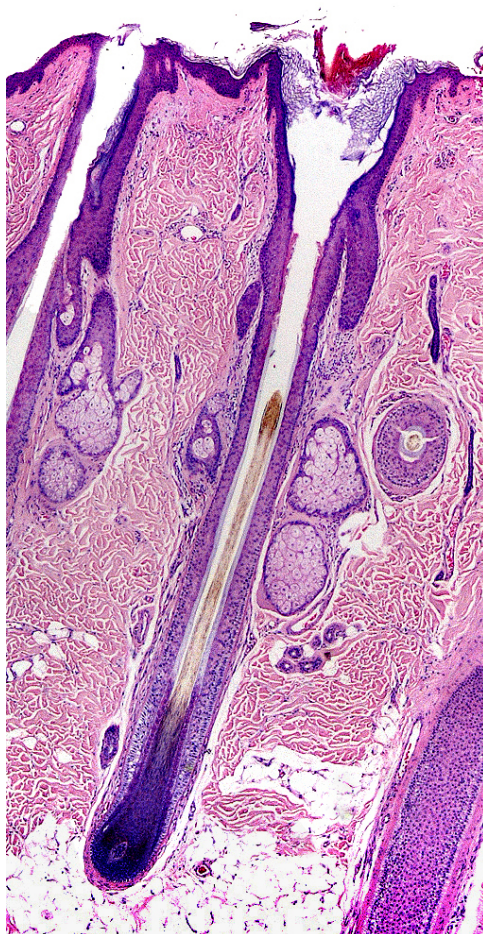


Fig. 2. Folículo piloso normal en anagen.

- Anatomía del folículo piloso en fase anagen

Como vemos en la Figura 2, siguiendo un trayecto desde la profundidad hacia la superficie, las 4 zonas en las que se divide el fp en anagen son: bulbo piloso y zona suprabulbar (en conjunto denominado segmento variable o inferior), istmo e infundíbulo (en conjunto denominados segmento fijo o superior).

El bulbo piloso está compuesto por 2 estructuras: la matriz pilosa, una capa de células columnares y basófilas que conforman el estrato germinativo, y la papila folicular, una estructura mesenquimal constituida por células fibroblásticas pluripotenciales. En la porción inferior de la papila folicular se observa como existe una continuidad insensible entre la papila folicular y las VTC perifolicular que rodean el fp a lo largo de todo su trayecto. La zona suprabulbar, que como su nombre indica queda justo encima del bulbo, es el punto en el que las diferentes capas celulares del fp comienzan a diferenciarse. Comenzando desde el punto central del folículo y siguiendo un trayecto de dentro hacia fuera encontramos: 1. Tallo piloso; 2.VRI; 3.VRE; 4. Lámina vítrea; y 5.VCP

Por encima del bulbo y la zona suprabulbar (que algunos autores denominan en conjunto *stem* o tallo) se encuentra el istmo, cuyo límite inferior está marcado por la inserción del mep en el *bulge* y su límite superior es la entrada del ducto sebáceo en el canal folicular. Esta es una zona importante de transición de la queratinización folicular. En su punto medio, la VRI se encuentra completamente queratinizada, lo que determina una separación entre el tallo piloso y la pared folicular. Es en este punto en el que las células de la VRE comienzan a queratinizarse. El infundíbulo, o porción más superficial del fp, está delimitado inferiormente por la entrada del ducto sebáceo y superiormente por su apertura a la superficie epidérmica. La queratinización del infundíbulo folicular es idéntica a la de la epidermis adyacente.

El tallo piloso está compuesto en los pelos terminales por una médula central, rodeada por una corteza y finalmente la cutícula del tallo piloso. La zona más profunda del tallo piloso es la única compuesta por células aún nucleadas y viables, siendo en realidad por tanto parte del fp, que perderán dicha capacidad y el núcleo a medida que ascienden, resultando en el tallo, que es una estructura muerta y completamente queratinizada. La corteza constituye la mayor parte de la estructura del tallo piloso, y rodea a la médula en fps terminales. Está compuesta por agregados de microfibrillas,

tanto de tipo epitelial como específicas de pelo y uña, densamente agrupadas. Es además la zona que contiene el pigmento melánico.

La VRI se extiende desde la zona más profunda del bulbo hasta el istmo y está compuesta por cuatro capas que de dentro a fuera son:

1. Cutícula de la VRI: Está compuesta por células que se imbrican simulando las tejas de un tejado con las de la cutícula del tallo piloso, permitiendo una íntima unión entre ambos, para así evitar la caída del tallo piloso según crece.

2. Capa de Huxley: Su grosor es de 2-4 capas de células y queratiniza a la altura de la denominada línea A de Adamson.

3. Capa de Henle: Su grosor es de una única capa celular y es la primera en formar gránulos de trichialina y queratinizarse a nivel la línea B de Adamson.

4. Capa acompañante: Existe controversia sobre si es la porción más externa de la VRI o la más interna de la VRE. Se une a la capa de Henle y asciende con ella, permitiendo una separación entre esta y la VRE durante los ciclos foliculares.

La VRE en su zona más profunda está constituida por una única hilera de células aplanadas que según va ascendiendo presentan un citoplasma más amplio y se van cargando de glucógeno. Al llegar al istmo, muestra una queratinización tricolémica, es decir, sin formación de capa granulosa previa, dando lugar a una capa córnea eosinófila, compacta y ortoqueratósica (queratinización tricolémica o tricolemal). Al llegar al infundíbulo, la queratinización es idéntica a la de la epidermis adyacente, con formación de capa granulosa y dando lugar a una queratina hojaldrada, basófila y ortoqueratósica (queratinización infundibular).

La lámina vítrea es la prolongación de la membrana basal de la unión dermo-epidérmica que se continúa con un trayecto descendente rodeando el fp en toda su longitud. Por fuera de la lámina vítrea y rodeándola se encuentran las VCPs, constituidas por tejido conectivo, formado principalmente por fibras de colágeno tipo III. El grosor de estas VCPs es mucho mayor en el segmento inferior del fp, donde incluso se observan fibras dispuestas en dos direcciones, unas longitudinales paralelas al fp y otras verticales, perpendiculares al mismo.

Las células madre epiteliales del fp, como hemos comentado, se encuentran en una protuberancia del epitelio, localizada a la altura de la inserción del músculo erector pili. Si bien en otras especies, como los ratones, se observa un verdadero ensanchamiento del

epitelio folicular en esta zona, en humanos no siempre es tan visible, y hay que recurrir a la IHQ, mediante marcadores como la citoqueratina 15 o el PHLDA-1 para localizar la región del bulge. Las células madre mesenquimales del folículo se localizan en las VCPs, y para demostrarlas el mejor marcador IHQ es la nestina. (23)

- Anatomía del folículo piloso en fase catagen

Los fp entran en fase de catagen cuando cesa el crecimiento activo de sus células y en tan solo 1-2 semanas cambia toda la anatomía del fp. En el catagen inicial, la matriz folicular desaparece siendo sustituida por una fina capa de células epiteliales sobre la papila folicular. Estas células, junto con una columna suprayacente y homogénea de células epiteliales muestran picnosis nuclear. El epitelio del segmento inferior del fp se desintegrará debido a apoptosis celular. Al mismo tiempo que suceden estos acontecimientos, la lámina vítrea se va engrosando hasta convertirse en una estructura prominente de contorno ondulado, lo mismo que sucede con las VCPs. En las siguientes 2-3 semanas la papila folicular se une a la desintegración epitelial y va ascendiendo con esta hacia la dermis superficial, quedando finalmente en reposo a la altura aproximadamente del *bulge*. Al tener lugar este ascenso de la papila folicular y desintegrarse el componente epitelial, las VCPs se colapsan, permaneciendo en su localización inicial, y formando una estructura de trayecto vertical denominada estela fibrosa. En estadios avanzados de la fase de catagen, se puede adivinar la localización previa de los fps por las estelas fibrosas residuales que han dejado. La porción suprabulbar del fp va a expandirse para dar lugar al inicio de la estructura conocida como pelo en maza del telogen. Inicialmente en esta expansión persisten los núcleos, los cuales se irán perdiendo, dando lugar a una queratinización excéntrica.

- Anatomía del folículo piloso en fase telogen

Los 2-3 meses de la fase de telogen se caracterizan porque la estructura que dará lugar al pelo en maza continúa queratinizándose hasta llegar a separar el tallo piloso del fp. A su vez, en la papila folicular se observa una condensación de células con núcleo fusiforme y estroma muy escaso. Esta estructura se coloca justo debajo de un pequeño agregado de células epiteliales denominado “germen piloso secundario”, que tiene una morfología similar a un asterisco cuando se secciona transversalmente.

Su localización está muy próxima a las células madre epiteliales del fp en el *bulge*. Una vez que tiene lugar la eliminación del tallo piloso de un folículo en telogen, se inicia sin solución de continuidad un nuevo anagen precoz. El germen folicular, resultante de la proliferación de las células madre del *bulge*, se activa y se va expandiendo, para formar la matriz que acabará dando lugar al nuevo tallo piloso (24). Este “nuevo” o regenerado fp crecerá en profundidad hasta que el bulbo folicular alcance la hipodermis y se repita el ciclo.

- *Tejido inmune del folículo piloso*

El fp, junto con el resto de la piel, forman una auténtica barrera defensiva contra microorganismos patógenos. Por ello, las células presentadoras de antígeno (CPA) se encuentran en una concentración elevada en aquellas zonas donde existen fps. La mitad superficial del fp es la que congrega el mayor número de CPA, aunque es en el segmento inferior donde existe un microambiente denominado “privilegio inmune” que resulta fundamental para la salud del fp. En esta región del fp, en la VRI y la matriz folicular tiene lugar una supresión en la presentación de antígenos dependientes del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HLAII), con ausencia casi total de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, e inhibición de la actividad de las células *natural killer* (NK). Esto se traduce en un estado de inmunosupresión local relativa. La ausencia en el bulbo folicular de vasos linfáticos dificulta en esta zona la presencia de células de la respuesta inmune, ausencia que es más marcada durante la fase de anagen debido al crecimiento activo del fp(25,26). La alteración de este ambiente de privilegio inmunológico parece que está directamente relacionada con muchas de las alopecias cicatriciales primarias.

- *Glándulas asociadas al folículo piloso*

Las glándulas sebáceas constituyen junto con el fp la denominada unidad folículo-sebácea. Estas glándulas están siempre asociadas a fps, aunque su tamaño varía según la zona corporal. La función de las glándulas sebáceas es la de producir sebo, sustancia que lubrica la superficie cutánea, así como el canal folicular, para facilitar la salida del tallo piloso. Estas glándulas se localizan en la dermis reticular y mediante el conducto sebáceo se unen al canal folicular, marcando la intersección

entre istmo e infundíbulo. En determinadas áreas corporales como axilas, areolas mamarias, genitales externos y conducto auditivo externo se observan también glándulas apocrinas en asociación con la unidad folículo-sebácea, constituyendo en conjunto la unidad folículo-sebáceo-apocrina.

2.d. Fisiología del folículo piloso

- *Células madre foliculares*

Existen dos tipos de células madre cutáneas. Las epiteliales, se localizan en el *bulge*, y presentan una capacidad de diferenciación monopotencial únicamente hacia células epiteliales. Estas células madre epiteliales expresan citoqueratina 15 (CK15) y PHLDA-1. Por otra parte, las células madre mesenquimales tienen capacidad de diferenciación multipotencial, ya que pueden diferenciarse hacia células de estirpes más variadas, incluyendo células sebáceas, neurales, vasculares e incluso óseas. Se localizan en las VCPs y muestran positividad para CD34 y nestina. Mediante tinción con nestina se ha observado que estas células constituyen múltiples reservorios a nivel cutáneo. En la unidad folículo-sebácea están presentes en las VCPs, la papila folicular y la capa acompañante, pero no se detectan en el bulbo folicular ni en el *bulge* (27).

Kobayashi y cols. fueron los primeros autores que identificaron las células madre epiteliales en el área del bulge de fps de ratas (28). Tras el inicio del anagen, estas células pasan a un estado de quiescencia en el que se mantienen hasta la recepción de señales durante la fase de telogen que las estimulan para reiniciar un nuevo ciclo (29). El verdadero funcionamiento y papel fisiológico de las células madre presentes en la unidad folículo-sebácea no se conoce aún con exactitud, pero es de esperar que estos aspectos se resuelvan en los numerosos estudios que actualmente se llevan a cabo sobre distintos aspectos de las células madre cutáneas.

- Factores endocrinológicos que influyen el crecimiento cíclico del folículo piloso

El fp, además de producir tallos pilosos, y cumplir todas las funciones previamente descritas, es un importante productor de los moduladores del crecimiento, pigmentación y respuesta inmune de sí mismo. Puede sintetizar o metabolizar múltiples hormonas (prolactina, cortisol y melatonina entre otros), neurotransmisores, neuropéptidos, y factores de crecimiento (TGF- β , IGF 1, HGF)(15). Las funciones biológicas específicas de cada una de estas moléculas no es del todo conocida, pero dada la gran dependencia del ciclo folicular del correcto funcionamiento de estas sustancias, parece que actúan mediante mecanismos tanto autocrinos como paracrinos.

Como el fp está regulado por diversos sistemas extrafolículos de hormonas y factores de crecimiento, así como una gran variedad de factores propios, no es de extrañar que estos factores puedan estar implicados en las múltiples patologías que afectan a este miniórgano.

Hormonas sexuales como mediadoras del crecimiento:

Los andrógenos son moduladores muy potentes del crecimiento del pelo. Se ha observado que en función de la zona corporal, los fps pueden presentar mecanismos reguladores del ciclo folicular diferentes entre sí. Uno de los ejemplos más claros de esta paradójica respuesta a algunos mediadores es la respuesta de los fps terminales del cuero cabelludo a los andrógenos, en comparación con los fps vellosos de otras regiones corporales. Los andrógenos estimularían el crecimiento del pelo en áreas corporales fuera del cuero cabelludo, como son la barba, el pecho o el abdomen. En contraposición, estas hormonas determinan que los fps sensibles a andrógenos del cuero cabelludo, que tampoco son todos, disminuyan su diámetro. Actualmente se considera que esta diferente respuesta es debida a que presentan vías moleculares diferentes, aunque no está completamente esclarecido el mecanismo (15).

También se ha comprobado que los estrógenos generan modificaciones en el ciclo folicular no sólo dependiendo del sexo, sino también de la localización del fp. Experimentos in vitro muestran una inhibición de la elongación del tallo piloso asociado a un aumento en la duración del anagen en los fps de la región occipital de

las mujeres, mientras que en los fps de la región fronto-temporal de los varones estimulan el crecimiento (30).

Los andrógenos circulantes en sangre penetran en las células y se unen a los receptores de andrógenos intracelulares específicos. En pacientes con síndromes en los que existe una insuficiencia de receptores celulares de andrógenos no se observa el desarrollo de pelo corporal, independientemente de la concentración androgénica en sangre, confirmando la importancia de los receptores en la señalización.

3. Clasificación de las alopecias cicatriciales

Una clasificación de las alopecias basada en datos histopatológicos fácilmente identificables y objetivos sería ideal, ya que permitiría una elección más sencilla del tratamiento. Desafortunadamente, la mayoría de las alopecias muestran características tanto clínicas como histopatológicas que se solapan. La forma más lógica de clasificar las alopecias, como cualquier otro proceso patológico, sería hacerlo desde un punto de vista etiopatogénico, pero esto no es posible al desconocerse muchas de las causas que las generan.

La clasificación más utilizada distingue inicialmente entre AC y ANC. La denominación cicatricial implica que el epitelio folicular ha sido sustituido por tejido conectivo. Hay que tener en cuenta que en algunos casos de alopecia parece que el fp simplemente desaparece sin la presencia de ese tejido conectivo. Por esta razón se le da un sentido más amplio a esta definición considerándose que la AC es aquel cuadro en el cual los fps se pierden de forma definitiva, aparezca o no tejido conectivo cicatricial. En contraposición, la ANC es aquella en la que se conserva el aparato epitelial del fp respetándose especialmente el *bulge* con sus células madre y por tanto es potencialmente reversible (31).

Clínicamente la alopecia cicatricial se define por la pérdida de los *ostia* foliculares. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la persistencia de un orificio folicular no siempre implica la presencia de un fp viable subyacente. Desde un punto de vista histopatológico, se pueden dividir las AC en primarias y secundarias. Las primarias son aquellas en las que el insulto inflamatorio está dirigido directamente al fp, principalmente en su segmento superior no regenerable (32,33). La mayoría de estas alopecias no tienen una causa claramente conocida, pero sí un cuadro clínico-patológico suficientemente característico como para poder llegar a un diagnóstico específico. Las secundarias son aquellas en las que el fp es un observador inocente en el proceso patológico y resulta destruido en una manera inespecífica. Estas formas de alopecia, entre las que se incluyen tumores, quemaduras y otros traumatismos

presentan hallazgos histopatológicos de la causa subyacente. En las AC primarias, además, del fp, se destruye también la glándula sebácea.

En 2001, los miembros de la *North American Hair Research Society* (NAHRS) se reunieron para establecer las bases de la clasificación de las AC (34). Estos investigadores propusieron hipótesis y establecieron posibles objetivos de la investigación futura. Además propusieron una clasificación de las AC basada en el tipo de infiltrado inflamatorio predominante en la biopsia, subdividiendo entonces en linfocítico, neutrofilico, mixto e indeterminado. En la Tabla 2 se expone dicha clasificación, que ha generado bastante debate. Entre las AC mediadas por linfocitos, existen varias entidades que presentan hallazgos histopatológicos similares, pero que pueden ser diferenciadas por su presentación clínica, como son la alopecia cicatricial centrífuga, la AFF, LPP y pseudopelada de Brocq (35).

Grupo	Alopecia principal	Variantes de alopecia principal
Linfocíticas	Liquen plano pilaris	Alopecia frontal fibrosante Síndrome de Graham Little
	Pseudopelada de Brocq	
	Alopecia central cicatricial centrífuga	
	Alopecia mucinosa	
	Queratosis folicular espinulosa decalvante	
Neutrofilicas	Foliculitis decalvante	
	Celulitis/foliculitis disecante	
Mixtas	Acné queloideo de la nuca	
	Acné necrótico de la nuca	
	Dermatitis pustulosa erosiva	

Tabla 2. Clasificación de la NAHRS de las alopecias cicatriciales primarias, adaptado de Olsen y cols (34).

4. Alopecia frontal fibrosante

4.a. Epidemiología

En su descripción inicial por Kossard, la AFF fue descrita como una enfermedad característica de mujeres postmenopáusicas, y por lo tanto se denominó “Postmenopausal Frontal Fibrosing Alopecia” (2). Con el mejor conocimiento de la patología y el aumento de los casos diagnosticados se modificó este nombre para ser denominada únicamente AFF, pues pronto se describieron casos en mujeres premenopáusicas e incluso en varones. Actualmente se sabe que hasta un 15% de los casos de AFF aparecen en mujeres jóvenes y en varones (36). La edad más frecuente de aparición es entre los 55 y 65 años (36). La asociación familiar se ha observado hasta en un 8% (36). Además, desde su descripción en 1994, su incidencia y prevalencia han aumentado de forma exponencial. Inicialmente se sospechaba que este aumento era debido al mejor conocimiento de esta patología por parte de los especialistas, que previamente no la diagnosticaban precozmente o simplemente la consideraban como LPP. Se ha postulado también la posibilidad de que debido a su lenta progresión y curso frecuentemente asintomático, los pacientes no realizaban consultas al respecto, siendo diagnosticadas por el médico en consulta por otro motivo y, por tanto, en estadios avanzados ya muy evidentes (37).

4.b. Etiopatogenia

En el momento actual, la etiología de la AFF continúa siendo desconocida, así como las razones de su presentación clínica característica. Como en tantas otras patologías, especialmente aquellas consideradas de índole autoinmune o causadas por disregulación del sistema inmune, la causa inicial que origina el desarrollo de AFF se desconoce. En los estudios y publicaciones existentes hasta el momento se utilizan los resultados de revisiones clínicas, histopatológicas o epidemiológicas para tratar de establecer cuál es el estímulo desencadenante más probable. Como se muestra en la tabla 3, estas revisiones han generado teorías etiopatogénicas muy variadas. Aunque el desencadenante inicial se desconoce, en la actualidad se conoce mejor la cadena de eventos que acaba dando lugar a esta alopecia cicatricial.

Como actualmente se considera que la AFF es una variante de LPP, muchos de los hallazgos se han extrapolado de estudios en LPP. El hallazgo de un infiltrado inflamatorio, de predominio en la región que rodea el *bulge*, ha llevado a considerar la hipótesis etiopatogénica de la alteración del “inmunoprivilegio” como una de las etiologías más probables. Esta hipótesis defiende la teoría de que ante un factor desconocido, se pierde el inmunoprivilegio del que gozan las células del *bulge* de forma natural, perdiendo la capacidad de regenerarse y por tanto son incapaces de generar nuevos ciclos foliculares, con lo que se pierde definitivamente el fp afectado. Harries y cols. (38) demostraron esta hipótesis mediante estudios en los que observaron que marcadores esenciales en el mantenimiento del inmunoprivilegio del *bulge*, como CD200 y TGFb2, se encontraban disminuidos, con una sobreexpresión de indicadores del colapso de este inmunoprivilegio como son las moléculas de histocompatibilidad tipo I y II y β -2 microglobulina, cuando se comparaba piel normal con piel lesional con LPP (38). Debido a la similitud entre la AFF y LPP se podría considerar que aunque la causa de la pérdida del inmunoprivilegio puede ser diferente, el mecanismo a nivel molecular podría ser similar en ambos cuadros.

Hipótesis	Hallazgo que apoya esta hipótesis
Componente hormonal	- Predominio pacientes postmenopáusicas - Respuesta a tratamientos antiandrogénicos (8,39,40).
Componente ambiental	- Aumento exponencial de casos en últimos años.
Componente genético	- Asociación de casos en la misma familia (8,41–43)
Alteración metabolismo lipídico	- Presencia de deficiencia relativa PPAR-gamma(38) - Fenotipo similar al LPP en ratones con ausencia genética de PPAR (44)

Tabla 3. Hipótesis etiopatogénicas y hallazgo que apoya cada una de ellas.

4.c. Manifestaciones clínicas

La AFF es una AC caracterizada por el retroceso progresivo de la línea de implantación en cuero cabelludo que tiene lugar de forma casi irreversible. (Figura 3) Su presentación clínica se caracteriza por la presencia de áreas con ausencia de fp, así como de los orificios foliculares, al haberse obliterado estos últimos por la naturaleza cicatricial de la enfermedad.

Su forma de presentación es muy característica, con un retroceso de la línea de implantación pilosa fronto-temporal del cuero cabelludo, asociado con frecuencia a la pérdida de cejas. Si bien este es el patrón clásicamente descrito, hay que resaltar que con el aumento en el número de casos descritos, se ha visto que la afectación simultánea de la región supra-auricular y occipital del cuero cabelludo es también frecuente. Este retroceso de la línea de implantación capilar se puede apreciar fácilmente por la diferencia estética existente entre la piel fotodañada y la que ha estado protegida por el cabello hasta el inicio de la enfermedad. En las zonas afectadas es característico encontrar eritema perifolicular, asociado o no a descamación, y pápulas hiperqueratósicas peripilares (8,14), considerándose estos hallazgos como signos de actividad. En las zonas alopécicas es frecuente observar fps respetados, que generan pelos que aparecen aislados. En la tricoscopia se aprecia hiperqueratosis folicular y eritema perifolicular, así como áreas con ausencia de orificios foliculares (45).

Pese a que inicialmente la AFF se describió como un cuadro limitado al retroceso de la línea de implantación capilar, con posterioridad se han descrito otras alteraciones que aparecen en el curso de la enfermedad con cierta frecuencia. La afectación de las cejas se observa en un 50-95% de los pacientes, y puede preceder la pérdida de la línea de implantación del cuero cabelludo o aparecer posteriormente (36). Las pestañas, por el contrario, permanecen respetadas en la práctica totalidad de los casos. Una asociación que se describe cada vez con mayor frecuencia es la pérdida difusa del pelo corporal (7,46,47), especialmente en brazos, axilas y abdomen. En algunos estudios se han realizado biopsias de estas áreas de alopecia en extremidades o de las pápulas acompañantes, observándose hallazgos compatibles con LP y LPP (48,49), lo que sugiere una afectación más generalizada, y no limitada al área de

implantación capilar. Se han descrito también otras alteraciones en la cara y en el cuello, como son las pápulas faciales, y otras menos frecuentes como el eritema reticulado, y las máculas hiperpigmentadas (9).

La AFF suele presentar un curso lentamente progresivo y estabilizarse espontáneamente. La mayoría de los pacientes presentan un retroceso de la línea de implantación menor de 3 cm, incluso en aquellos cuadros de muy larga evolución (8). La recesión de la línea de implantación fronto-temporal se calcula midiendo la distancia entre la glabella y la línea de implantación frontal. La distancia media calculada en más de 300 mujeres sanas, sin alopecia, es de 5.9 cm (50). En pacientes diagnosticadas de AFF esta distancia varía entre 6.3 y 12.5 cm con una recesión media de entre 1.8 y 2.6 cm (36). El retroceso medio a lo largo de un año fue de entre 0,2 y 2,1 cm (8,14,50).



Fig. 3. Manifestaciones clínicas de la AFF. A. Visión frontal en la que se observa retroceso de la línea de implantación asociado a pérdida de cejas en mujer joven. B. Visión lateral de la paciente en la que se observa pérdida del cabello de la región preauricular, así como normalidad del cabello no afectado por la enfermedad.

- Descripción del perfil sistémico de los pacientes

Las alteraciones sistémicas más frecuentemente asociadas con AFF son las anomalías hormonales, habiéndose demostrado una alta incidencia de menopausia precoz en estas pacientes (14%), en comparación con la población general (6%) (8). Así mismo, varios estudios han descrito una frecuencia elevada de pacientes histerectomizadas (8,50,51), que presentan una menopausia quirúrgica repentina. Esto es de especial importancia, ya que se sabe que los estrógenos juegan un papel importante en la regulación del ciclo piloso, ocasionando un descenso en la velocidad de crecimiento de los tallos pilosos así como favoreciendo el paso de catagen a telogen (8).

También se ha descrito la asociación de AFF con varias patologías autoinmunes, como alteraciones tiroideas, vitíligo o lupus eritematoso (52), sugiriendo un mecanismo autoinmune en su patogenia (8). Además, debido a su similitud histopatológica con el LPP, se considera una variante clínica de éste. Sin embargo, la asociación con lesiones típicas de liquen plano muco-cutáneo se observa en menos del 15% de los pacientes afectados por AFF, generando dudas sobre esta asociación (36).

4.d. Descripción histopatológica

En estadios iniciales, la AFF suele presentar un infiltrado inflamatorio perifolicular de tipo liquenoide, que evoluciona hacia la fibrosis perifolicular y, finalmente, a una fibrosis cicatricial y ausencia de fps viables. Pese al considerable aumento en la incidencia y la prevalencia de la AFF, así como del número de publicaciones científicas al respecto, las descripciones histopatológicas de esta enfermedad siguen siendo escasas en la literatura. Como se muestra en la tabla 3, no se han publicado estudios que analicen las características histopatológicas de la AFF en un gran número de pacientes.

Aunque la AFF inicialmente se consideró una patología limitada a cuero cabelludo y cejas, su mejor conocimiento ha demostrado que puede asociarse con

lesiones similares en el resto de la superficie corporal. El estudio histopatológico de dichas lesiones “a distancia” demuestra cuadros compatibles o sugestivos de LPP (47,48). En las lesiones tipo pápulas faciales se ha descrito la presencia de una inflamación perifolicular de tipo liquenoide, que predomina en los folículos vellosos faciales (9).

En la actualidad, la AFF es considerada una variante clínica de LPP, tal como estableció Kossard en su descripción (2,5). Sin embargo, existen algunos artículos que analizan las principales diferencias a nivel histopatológico entre AFF y LPP para tratar de confirmar o descartar esta asociación. Tosti y cols., describieron una mayor afectación de fps intermedios y vellosos en la AFF que en el LPP, sugiriendo su asociación con los andrógenos (14). Miteva y cols. describieron la denominada «tríada folicular», consistente en la afectación simultánea de folículos de diferentes tipos (terminales, intermedios y vellosos) en distintos estadios del ciclo folicular (anagen, catagen y telogen), como una clave histopatológica diagnóstica de las fases iniciales de la AFF (53). Por el contrario, Poblet y cols., revisando y comparando 8 pacientes con LPP y AFF no encontraron hallazgos específicos que ayuden a diferenciarlos (37). En la Tabla 4, resumimos los estudios que existen hasta el momento y sus hallazgos. A lo largo de las páginas de este trabajo trataremos de esclarecer, basándonos en la revisión de un mayor número de muestras y de pacientes, las verdaderas características histopatológicas de la AFF, comparándolas con las del LPP.

Autores	Año	Número pacientes incluidos	Hallazgo
Kossard(5)	1997	16	Idéntico a LPP
Poblet(37)	2006	8	Más apoptosis y menos inflamación que LPP
Tosti(14)	2005	9	Reducción número folículos Infiltrado linfocítico perifolicular Fibrosis perifolicular Afectación predominante de folículos intermedios y vellosos sobre los terminales
Chew(48)	2010	13	Reducción número folículos Infiltrado linfocítico perifolicular Fibrosis perifolicular IFD negativa Pérdida capilar en otras zonas afectas (cejas, extremidades) muestra las mismas alteraciones
Banka(39)	2014	56	Infiltrado inflamatorio perifolicular.
Dlova(41)	2013	10	Infiltrado inflamatorio perifolicular – afectando a VRE Densidad folicular reducida Fibrosis perifolicular moderada
Miteva (53)	2012	20	“Tríada folicular” en biopsias tomadas de lesiones con hiperqueratosis No describen otros hallazgos.
Ma (55)	2017	9	La persistencia de células de Langerhans perifoliculares podría servir para diferenciarlo de LPP, en el que están ausentes.

Tabla 4. Resumen de las descripciones histopatológicas de la AFF en la literatura. (N= número de casos incluidos en la revisión, VRE: Vaina Radicular Externa, IFD: Inmunofluorescencia directa).

Recientemente Turegano y Sperling (54), en una excelente revisión de todas las alopecias con patrón histopatológico liquenoide, han propuesto el término genérico de foliculitis liquenoide para agrupar todos estos procesos causantes de alopecia cicatricial. Este grupo de procesos se caracterizan clínicamente por pápulas queratósicas, atrofia y alopecia cicatricial con patrón histopatológico liquenoide. La foliculitis liquenoide como grupo genérico incluye dos grandes subgrupos. 1. Queratosis folicular atrófica, que a su vez incluye la queratosis pilar atrófica facial/ulerythema ophryogenes, atrofoderma vermiculatum y queratosis pilar atrófica decalvante; y 2. Liquen plano pilar, que a su vez incluye el LPP propiamente dicho, la AFF, el síndrome de Graham-Little-Piccardi- Lasseur y la alopecia fibrosante con patrón androgenético. Con respecto a esta última entidad, que será considerada con más detalle en la discusión, la denominaremos a partir de ahora alopecia fibrosante con patrón androgenético, ya que esa es la distribución de la zona afectada por la alopecia (Tabla 5).

Aunque desde el punto de vista clínico e histopatológico estos cuadros muestran numerosos hallazgos que se solapan, con una adecuada correlación clínico-patológica puede establecerse el diagnóstico diferencial entre ellos (Tabla 6).

Queratosis pilar atrófica:	Liquen plano pilar
<ul style="list-style-type: none"> - Queratosis pilar atrófica facial/ulerythema ophryogenes - Atofoderma vermiculatum - Queratosis pilar atrófica decalvante 	<ul style="list-style-type: none"> - Liquen plano pilar - Alopecia frontal fibrosante - Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur - Alopecia fibrosante con patrón androgenético

Tabla 5. Procesos que pueden agruparse bajo el término genérico de foliculitis liquenoide.

	QPAF/ UO	AV	QFAD	LPP	AFF	SGLPL	AFPA
Histopatología liquenoide	+	+	+	+	+	+	+
Alopecia cicatricial (en cc o fuera de él)	+	+	+	+	+	+	+
Pápulas foliculares fuera del cc	+	+	+	+	+	+	-
Pérdida de cejas	+	+	+	+	+	+	-
Pérdida de pelo en extremidades	-	-	+	+	+	+	-
Pérdida de pelo axilar y/o púbico	-	-	+	+	+	+	-
Pápulas faciales	+	+	+	+	+	-	-
Foliculitis atrófica (pits)	-	+	+	+	-	-	-
Inicio en la infancia	+	+	+	-	-	-	-

Tabla 6. Características clínicas e histopatológicas de los distintos procesos agrupados bajo el término genérico de foliculitis liquenoide

Abreviaturas: QPAF: Queratosis pilar atrófica facial; UO: Ulerythema ophryogenes; AV: Atrofoderma vermiculatum, QPAD: queratosis pilar atrófica decalvante; LPP: Liquen plano pilar; AFF: Alopecia frontal fibrosante; SGLPL: Síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur, AFPA: Alopecia fibrosante con un patrón androgenético

- Inmunohistoquímica

Artículo	Descripción	Hallazgo específico
Kossard 1997(5)	<ul style="list-style-type: none"> -Infiltrado inflamatorio con predominio de Linfocitos T -Ausencia casi total de linfocitos B (CD20) -Presencia de dendrocitos (factor XIIA y s-100 +) -Presencia macrófagos (Mac 387) 	Comparan estos datos con cuadros de LPP y no observan diferencias ($p>0,05$)
Ma 2017(55)	<ul style="list-style-type: none"> -Infiltrado inflamatorio con predominio de Linfocitos T -Escaso componente B (CD20+) con distribución sobretodo perivascular -Aumento CD8+ -Ratio CD4:CD8 invertido -Persistencia células Langherhans (CD1a +)* 	*Lo consideran un hallazgo diferenciador de LPP en el cual desaparece

Tabla 7. Descripciones inmunohistoquímicas de AFF presentes en la literatura.

La mayoría de los estudios IHQ publicados se han llevado a cabo en series que consideran la AFF como una variante de LPP y, por tanto, mezclan o extrapolan los resultados de ambos procesos. Sólo existen dos trabajos que se centran en describir, aunque escuetamente, las características IHQ de la AFF, que aparecen resumidos en la Tabla 7. Kossard en su descripción inicial observó que el infiltrado inflamatorio linfocitario presente en el cuero cabelludo de estos pacientes estaba compuesto mayoritariamente por linfocitos T con activación HLA-DR (LN3), con igual proporción de linfocitos CD4 y CD8, y presencia de dendrocitos dérmicos Factor XIIIa positivos, y macrófagos MAC387 positivos en el infiltrado. En un estudio reciente, Ma y cols. (55) describen hallazgos IHQ similares a los de Kossard, ya que observaron un infiltrado linfocitario predominantemente T. Estos autores también destacan la presencia de escasos linfocitos B (CD20+), principalmente con distribución perivascular. El principal hallazgo descrito en este estudio consiste en la persistencia de células de Langerhans CD1a+ perifoliculares en casos de AFF, mientras que

estas células están prácticamente ausentes en el LPP. Sin embargo, en nuestra opinión, y aunque este hallazgo es interesante, el punto débil de este estudio es que los autores no relacionaron los hallazgos de la biopsia con el momento evolutivo del proceso ni con la administración previa de corticosteroides tópicos o sistémicos, ya que estos fármacos provocan una importante disminución del número de células de Langerhans en la piel lesional.

Finalmente, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que analice desde el punto de vista IHQ los receptores hormonales en estos procesos.

- Inmunofluorescencia

Los hallazgos de IFD han sido negativos en algunos estudios (48). En otros, se han descrito casos de LPP en los que se observaba un depósito parcheado de fibrinógeno asociado a depósitos globulares de IgM o IgA a lo largo de la membrana basal infundibular o de la epidermis (6,56).

4.e. Diagnóstico Diferencial

Como ya se ha comentado, las alopecias son un área de estudio y conocimiento con un gran margen de mejora. Existen varias patologías que muestran hallazgos muy similares histopatológicamente, y que corresponden a un cuadro clínico completamente característico. En la discusión, y tras mostrar nuestros resultados, discutiremos el diagnóstico diferencial entre la AFF y procesos similares.

4.f. Pronóstico y tratamiento

La AFF es una enfermedad lentamente progresiva que tiende a estabilizarse en algún momento de su progresión, aunque se desconoce la razón por la que esto sucede. Esta forma de presentación en forma de brotes, sin un desencadenante específico conocido, seguido de estabilizaciones temporales, hace que la evaluación de la eficacia de los tratamientos sea compleja. El desconocimiento de su etiopatogenia también dificulta el hallazgo de tratamientos específicos y eficaces.

Al presentar un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario como hallazgo histopatológico más relevante, se han ensayado pautas de tratamiento con moduladores de la respuesta inmune, con diferentes resultados. También se ha experimentado con tratamientos antiandrógenicos, por la sospecha de una alteración hormonal a nivel local, con tasas de respuestas variables. Siendo la gran mayoría de pacientes con AFF mujeres postmenopáusicas, es curioso que la terapia hormonal sustitutiva (THS) no haya resultado eficaz (5). La aplicación de corticoides tópicos, tan extendida para esta patología no parece ser efectiva a largo plazo, generando además riesgo de atrofia en la zona. Sin embargo, los corticoides tópicos sí han demostrado su eficacia para disminuir la sintomatología acompañante como el prurito (5,7,57,58), Los inhibidores tópicos de calcineurina han demostrado cierta eficacia, sobre todo en las cejas, donde en ocasiones consiguen incluso el recrecimiento de las mismas. (36,59).

Los fármacos antiandrógenos orales cada vez se postulan con mayor fuerza como tratamiento eficaz para estabilizar la patología. Existen estudios que han demostrado eficacia con el tratamiento con finasteride 2,5 mg en mujeres postmenopáusicas tras un periodo de 12-18 meses, asociado o no a minoxidil (8,40,46,57). Esta respuesta se ha observado también tras el tratamiento con dutasteride (8,59), fármaco que debido a su larga vida media de 5 semanas puede administrarse a dosis de 0,5 mg semanales (8). Incluso hay un estudio en el que no se observó recurrencia 6 meses después de la suspensión de la medicación (60).

La hidroxiclороquina, como inmunomodulador, también ha conseguido una estabilización del proceso en un 50-70% de los pacientes tratados (5,8,11,50). La doxiciclina y la minociclina también han demostrado eficacia y, pueden ser considerados cuando el infiltrado inflamatorio en la biopsia es leve (11). La prednisona oral a una dosis diaria de 25-50 mg/día durante un mes, parece disminuir la progresión de la enfermedad en pacientes con formas rápidamente progresivas de la enfermedad, pero no ha demostrado utilidad en aquellos con progresión lenta (5).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Aunque la AFF es cada vez mejor conocida, su etiopatogenia sigue siendo una incógnita y su respuesta a los diferentes tratamientos disponibles es variable.

Para tratar de dilucidar el posible desencadenante etiopatogénico, así como las razones que expliquen sus manifestaciones clínicas tan características, son necesarios más estudios descriptivos desde el punto de vista histopatológico.

No existen aún en la literatura estudios con un número de pacientes suficiente que nos permita valorar la frecuencia de las diferentes características histopatológicas de la AFF. Tampoco existen estudios comparativos con una muestra lo suficientemente amplia para analizar posibles diferencias entre AFF y LPP.

1. Hipótesis

1. Las grandes diferencias existentes entre la AFF y el LPP en sus manifestaciones clínicas, pronóstico y tratamiento sugieren que no se trate de la misma patología.

2. Consideramos que los hallazgos histopatológicos, si revisados minuciosamente podrán establecer diferencias etiopatogénicas interesantes para establecer enfoques terapéuticos diferentes en cada una de estas dos entidades.

2.Objetivos

2.a. Descripción histopatológica de la AFF y comparación con LPP

A. Describir detalladamente los hallazgos histopatológicos observados en AFF en una serie amplia de pacientes.

B. Utilizar estos hallazgos para valorar las hipótesis etiopatogénicas propuestas en la literatura.

C. Analizar estos hallazgos para valorar las diferencias a nivel clínico y terapéutico entre la AFF y el LPP.

D. Describir los hallazgos en casos de LPP analizando los mismos parámetros que en los casos de AFF.

1. Comparar dichos hallazgos, para encontrar posibles diferencias.

2. Correlacionar las similitudes y diferencias histopatológicas con las diferencias clínicas entre AFF y LPP.

3. Investigar posibles diferencias entre LPP que aparece en áreas andrógeno y no andrógeno dependientes.

2.b. Estudio del perfil hormonal en pacientes con AFF premenopáusicas

A. Describir el perfil de hormonas sexuales en muestras de sangre de mujeres premenopáusicas diagnosticadas de AFF.

B. Valorar la posible asociación entre la alteración hormonal y el desarrollo de AFF.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Debido a que se realizaron dos estudios con pacientes, criterios de inclusión y metodología diferente, los exponemos por separado para evitar confusiones.

1. Estudio histopatológico

1.a. Diseño del estudio

Estudio descriptivo de tipo retrospectivo

1.b. Periodo del estudio

La recopilación de muestras para el estudio se realizó desde enero de 2015 y marzo de 2017. Se revisaron las biopsias realizadas en el Servicio de Dermatología de la Fundación Jiménez Díaz (FJD), Universidad Autónoma de Madrid (UAM) entre los años 2007-2017.

1.c. Sujetos del estudio

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 73 casos de AFF y 27 de LPP. La selección de las muestras se realizó mediante el sistema informático del Servicio de Anatomía Patológica de la FJD, Madrid. Se seleccionaron todas las biopsias con diagnóstico de LP, LPP y AFF, obtenidas de cuero cabelludo. Se incluyeron estos 3 diagnósticos en la búsqueda de muestras ya que, como hemos señalado en la introducción, desde la descripción de la AFF como entidad han existido discrepancias en la nomenclatura, entre aquellos autores que consideran la AFF como una variante de LPP y los que la consideran una entidad independiente.

Los datos clínicos de los pacientes seleccionados fueron también extraídos del sistema informático de la FJD (mediante el programa informático Casiopea de gestión de historia clínica electrónica), en el que se detallan las fechas de consulta, los síntomas y signos clínicos, así como la fecha de biopsia y la localización anatómica de donde se tomó la biopsia.

En la Figura 4 mostramos el algoritmo de selección de las muestras.

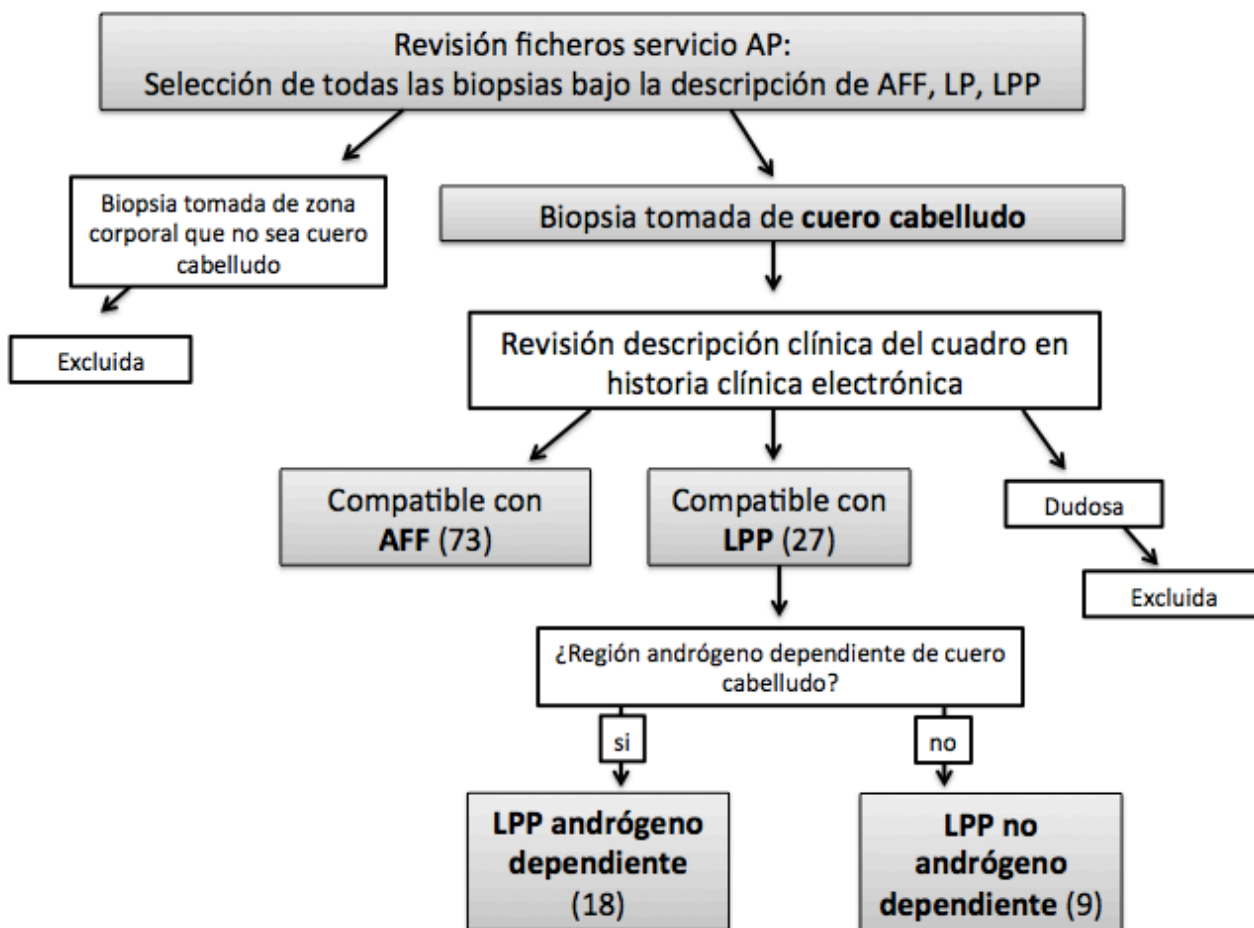


Fig. 4. Algoritmo de selección de las muestras. Entre paréntesis se describe el número de casos incluido en cada grupo.

- Criterios de inclusión

1. De las biopsias

- Procedente de cuero cabelludo.
- Biopsia en huso o con punch de al menos 4 mm.
- Tinción con hematoxilina-eosina.
- Presencia de cortes verticales
- Disponibilidad de material en el bloque de parafina para la realización de estudios IHQ posteriores.

2. De los casos considerados como AFF

-Diagnóstico clínico de AFF basado principalmente en la presentación de una AC con patrón de presentación con retroceso de la línea fronto-parietal de implantación del cabello.

- No se estableció límite mínimo ni máximo en distancia de dicho retroceso para la inclusión del caso. La pérdida de cejas no fue considerada una condición indispensable para su inclusión en el estudio, ya que existen algunos patrones en los cuales esta afectación no tiene lugar (61). Al ser un estudio retrospectivo, en la selección de los pacientes no se tuvieron en cuenta datos de actividad de la alopecia, como serían la presencia de eritema o hiperqueratosis folicular.

- Diagnóstico clínico de LPP y descripción clínica compatible con AFF y no con LPP clásico. Estos casos se consideraron como un error de nomenclatura del clínico que valoró inicialmente al paciente.

3. De los casos considerados como LPP

Se incluyeron como tales casos en los que el diagnóstico clínico fue de LPP, con un patrón de presentación de placas o parches alopécicos en cuero cabelludo que presentaran características clínicas de AC (principalmente la ausencia de ostium foliculares en su interior).

Para el estudio posterior del análisis comparativo entre áreas andrógeno y no andrógeno dependientes, los criterios de inclusión como andrógeno dependiente fueron: afectación de vértex, región coronal- interparietal o región temporal superior (equivalente a las entradas). De nuevo, al ser muestras tomadas de archivo la presencia de datos de actividad como eritema en la zona, pilotracción positiva o hiperqueratosis perifolicular no se pudieron valorar.

-Criterios de exclusión

- Alopecias con características clínicas o histopatológicas sugestivas de otros cuadros clínicos (principalmente LECC y un caso de probable sífilis en el LPP), que dificultaba un diagnóstico de certeza.

- Desconocimiento de localización de la toma de biopsia.

1. Muestras seleccionadas como LPP

Se excluyeron aquellos cuadros que presentaban alteraciones compatibles con AC de patrón androgénico (limitadas al área del vértex como una gran placa difusa de afectación y progresión centrífuga) así como aquellas con datos superponibles a una CCCA.

1.d. Variables estudiadas

Todos los pacientes fueron registrados en una base de datos incluyendo variables epidemiológicas y clínicas. Se elaboró otra base de datos en la que se incluyeron los resultados de la revisión de las muestras histopatológicas de cada uno de estos pacientes. La revisión, mediante *checklist* de estas muestras fue realizada, de manera conjunta en un microscopio óptico multicabestal, por el Dr. Luis Requena, la Dra. Yosmar Pérez, la Dra. Ana María Molina y la Dra. Claudia Bernárdez.

En cada biopsia se estudiaron al menos 10 cortes buscando la zona de la biopsia en la que se observara un mayor número de fp, o la presencia de estelas fibrosas (si no se observaban fp), así como las áreas de mayor intensidad del infiltrado.

Se tomaron fotografías digitales de los hallazgos histopatológicos de los casos más característicos.

En nuestro estudio, la diferencia entre folículos terminales y vellosos no se basó en el diámetro del fp, ya que los estudios que utilizan este parámetro incluyen gran número de folículos que habría que considerar como indeterminados (62). Se realizó en su lugar un conteo basado en la profundidad de los mismos. Se contabilizó el número de fp que alcanzaban la hipodermis, considerando a estos folículos como terminales. Posteriormente se contabilizaron el número de fp a la altura de las glándulas sebáceas y que no presentaran características de catagen o telogen, y la diferencia entre ambos se estableció como el número de folículos vellosos (62).

Para tratar de determinar el inmunofenotipo del infiltrado se llevó a cabo un estudio IHQ con los siguientes anticuerpos: CD3, CD4, CD8, Factor XIIIa y proteína

S100. Así mismo se realizaron tinciones para receptores hormonales de andrógenos, estrógenos y progesterona.

1.e. Análisis estadístico

Se trata de un estudio retrospectivo, donde se analizó el patrón de presentación histopatológico de 73 pacientes con AFF y 27 pacientes con LPP. Posteriormente se procede a la comparación de ambos grupos.

En el análisis descriptivo de los datos, éstos se presentan como media +/- desviación típica, mediana (valor mínimo-valor máximo) o en su mayoría como números crudos (porcentaje) según se traten de variables cuantitativas u ordinales y dependiendo de la normalidad de su distribución. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron la prueba t de Student, test de la U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o prueba de la mediana, previa comprobación de la normalidad o no y de la distribución de las variables. Las diferencias en frecuencias de variables cualitativas se analizaron mediante la χ^2 , razón de verosimilitudes o prueba exacta de Fisher según fuera necesario. Se estableció como significativo un valor $p < 0,05$.

Se utilizó para el análisis de los datos los programas estadísticos SPSS Statistics v21 y Stata v14.

2. Estudio hormonal de pacientes premenopáusicas

2.a. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo de tipo retrospectivo y multicéntrico. En este estudio participaron los Servicios de Dermatología de tres hospitales españoles (la FJD de Madrid; el Hospital Ramón y Cajal de Madrid; y el Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla).

2.b. Periodo del estudio

Se incluyeron las pacientes premenopáusicas con diagnóstico de AFF entre los años 2009-2015.

2.c. Sujetos del estudio

Se incluyeron un total de 43 pacientes

- *Criterios inclusión*

- Presentación clínica característica con retroceso de la línea de implantación fronto-temporal del cuero cabelludo.

- Presencia de hallazgos clínicos típicos, con ausencia de ostium foliculares en áreas ya evolucionadas y posible presencia de eritema e hiperqueratosis perifolicular en casos de actividad. Se consideró como criterio de inclusión cualquiera de las dos situaciones, ya que no se buscaban únicamente casos con actividad en el momento del estudio.

- En casos clínicos dudosos se realizó biopsia. Los criterios histopatológicos de inclusión fueron la presencia de una dermatitis de interfase linfocitaria, con afectación perifolicular y que respetara la dermis y epidermis interfolicular.

- Pacientes no habían alcanzado la menopausia al momento del diagnóstico.

- Analíticas de sangre extraídas en los días 1-5 del ciclo menstrual.

- Los pacientes no estaban tomando ninguna terapia hormonal ni habían tenido episodios de amenorrea en los 12 meses previo al inicio del estudio.

- Criterios exclusión

Se excluyeron pacientes que:

- Mostraban características clínicas o histopatológicas compatibles con otros cuadros clínicos (principalmente LECC, y un caso de probable sífilis en el LPP), que dificultaban un diagnóstico de certeza.
- Desconocimiento de la presencia o no de menstruación en las pacientes.
- Terapia hormonal en los 12 meses previos a la realización del estudio.

2.d. Variables estudiadas

Los niveles sanguíneos de todas las hormonas sexuales analizadas se consideraron dentro de la normalidad cuando se encontraban dentro de los límites de normalidad establecidos para la fase folicular del ciclo en mujeres fértiles. Al tratarse de laboratorios de tres hospitales diferentes, con valores diferentes del rango de normalidad, no se recogieron ni compararon los valores numéricos como tales. A la hora de establecer conclusiones, las hormonas principales consideradas fueron: la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante de folículos (FSH), el estradiol y la testosterona (TST). El resto de hormonas sexuales solo fueron consideradas si los valores obtenidos eran anormales. Para todas las variables continuas se calculó la media y el rango.

2.e. Métodos estadísticos

Los estudios estadísticos fueron realizados utilizando el paquete de software estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Estudio histopatológico

1.a. Datos epidemiológicos de pacientes incluidos en el estudio

Se incluyeron 73 pacientes con AFF y 27 con LPP. De los 73 pacientes incluidos con AFF, 71 eran mujeres (91%). La edad media era de 61.75 años, con un rango de edad entre 32 y 85 años. 18 de los 27 pacientes con LPP eran también mujeres (67%). La media de edad en este segundo grupo era de 61.8 años, con un rango de edad entre 24-85 años.

1.b. Hallazgos histopatológicos en los 73 casos de AFF

-Infiltrado inflamatorio

Se observó la presencia de infiltrado inflamatorio mayoritariamente compuesto por linfocitos e histiocitos. Si consideramos la presencia de infiltrado inflamatorio, con cualquier intensidad, este infiltrado estaba presente en 99% de las biopsias. Se consideró infiltrado leve en aquellos casos en que el grosor de los agregados linfoides era del mismo espesor o de un espesor inferior al del fp, y este hallazgo estaba presente en un 38% de las biopsias. Se consideró como infiltrado inflamatorio intenso cuando el espesor de los agregados linfoides superaba el grosor de fp, y este tipo de infiltrado estaba presente sólo en un 17% de las muestras de AFF. En ambos casos, el infiltrado afectaba mayoritariamente a la dermis papilar y porción superior de la dermis reticular. Esta área se correlaciona con la localización del *bulge*. (Figura 5)

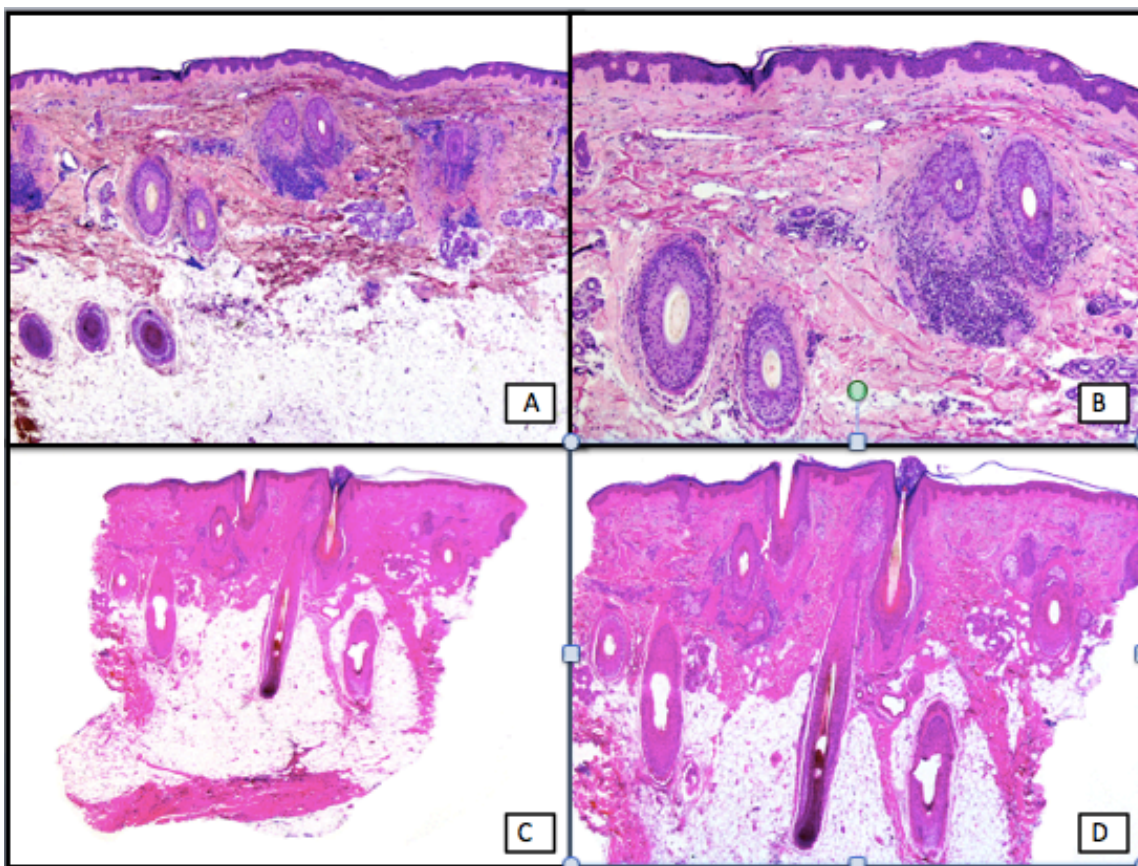


Fig.5. Estudio histopatológico en dos casos diferentes de AFF. Se observa el infiltrado inflamatorio característico. A. Infiltrado inflamatorio de distribución perifolicular, correspondiente en localización a la profundidad del istmo y que respeta en su mayor parte la dermis no adventicial. B. A mayor aumento se observa la composición linfohistiocitaria de dicho infiltrado y su disposición tanto perifolicular como perivascular. C y D. Cortes verticales en los que se observa la presencia del infiltrado inflamatorio a la altura del *bulge* folicular, así como con una distribución perivascular.

En cortes transversales se observaba mejor la localización perifolicular del infiltrado, hallazgo que estaba presente en el 86% de los casos. Sin embargo, sólo en el 38% de estos casos se observaba la afectación perifolicular como hallazgo aislado, ya que en el resto de las biopsias se observaba una distribución tanto perivascular como perifolicular del infiltrado, aunque la afectación perivascular siempre era mucho menos intensa. Mucho menos frecuente fue la afectación de la dermis interfolicular aislada (3%) o la presencia de un infiltrado inflamatorio con disposición perivascular aislada (8%). Ninguno de los casos estudiados mostró extensión subcutánea del

infiltrado inflamatorio. Se describen los hallazgos de distribución del infiltrado inflamatorio en detalle en la Tabla 9.

Localización	Número de casos en los que se observaba	% (n=73)
Dermis (profundidad)		
Papilar + reticular superior	67	92%*
Reticular profunda	4	5%*
Ausente en dermis	3	4%+
Subcutáneo	0	0%
Dermis (distribución)		
Intersticial	12	16%
Perifolicular	63	86%
Perifolicular aislada	28	38%
Perivascular	35	48%

Tabla 9. Descripción de la distribución del infiltrado inflamatorio en las 73 muestras de AFF.

*Una de las biopsias mostraba afectación tanto de dermis papilar y reticular superior como reticular profunda de forma simultánea.

+Existía una biopsia en la que no observó ningún tipo de infiltrado inflamatorio, y dos en las que el infiltrado sólo estaba presente afectando a la epidermis, pero respetando la dermis.

-Alteraciones epiteliales

Analizamos en este apartado la afectación tanto de la epidermis como del epitelio folicular. En conjunto, un 80% de las biopsias presentaron alteraciones epiteliales.

2.1. Alteraciones del epitelio folicular

Considerando únicamente el epitelio folicular, se observó alteración de éste en un 68% de los casos estudiados. Los resultados de los diferentes patrones inflamatorios observados se enumeran en la tabla 10.

En muchas de las biopsias llamaba la atención la persistencia en los infundíbulos foliculares que no estaban completamente destruidos de una queratina eosinófila, compacta y ortoqueratósica correspondiente a la queratinización tricolémica de la vaina radicular externa en la región del istmo de fps normales, que llegaba a sobresalir a través del orificio folicular (Figura 6).

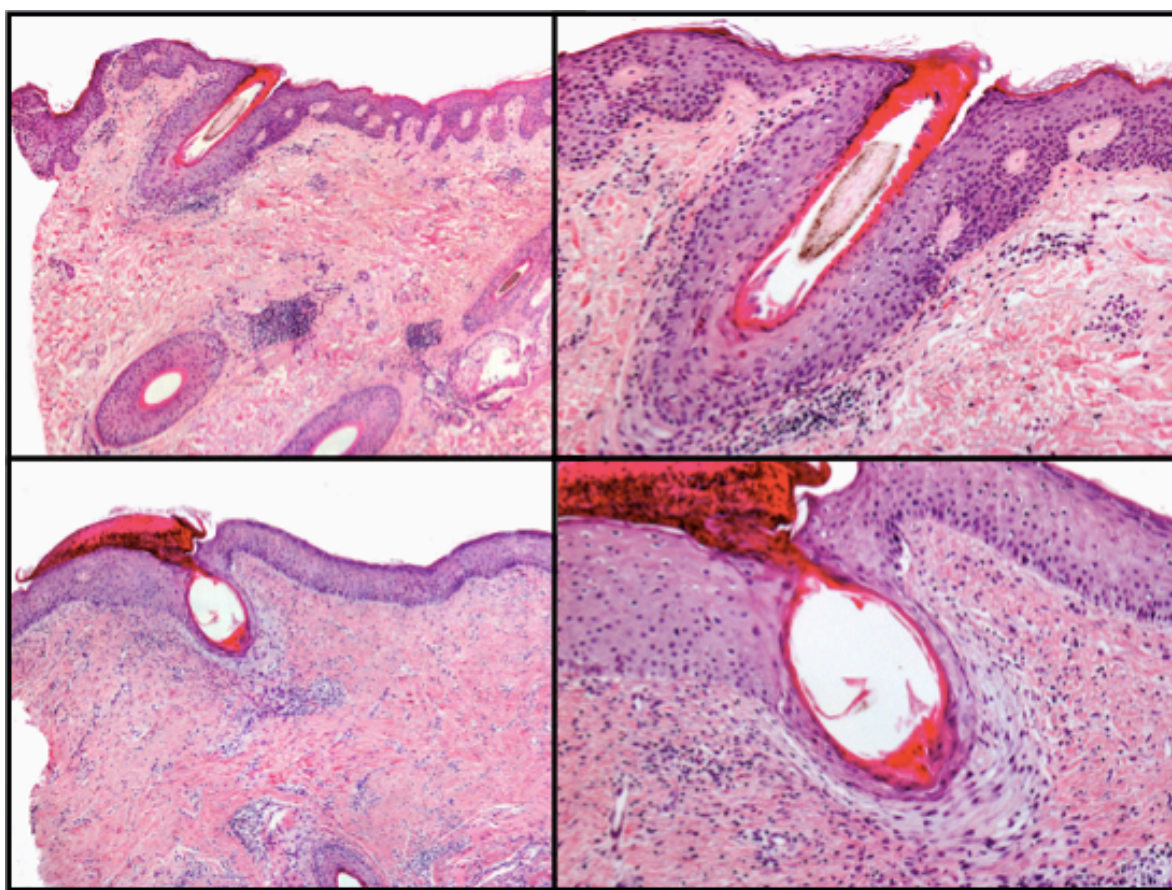


Figura 6. Dos casos de AFF en los que se observa en el infundíbulo folicular la presencia de queratina eosinófila, compacta y ortoqueratósica característica de la queratinización de la vaina radicular externa en la región del istmo y que protruye a través del infundíbulo sobresaliendo de la superficie epidérmica.

Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=73)
Tipo de reacción inflamatoria.	50	68%
Espongiosis	8	11%
Infiltrado liquenoide	44	60%
Vacuolización de la hilera basal	5	7%
Disqueratosis	31	42%
Hiperqueratosis infundibular/tapón córneo	13	18%
Folículos en penacho	6	8%

Tabla 10. Descripción de los hallazgos histopatológicos de alteración del epitelio folicular.

2.2 Alteraciones de la epidermis

La epidermis estaba alterada en un 37% de las biopsias. La alteración más frecuente de la capa córnea era la hiperqueratosis paraqueratósica (16%), que no se limitaba a las áreas adyacentes al infundíbulo folicular.

Los folículos en penacho, definidos por la desembocadura conjunta de varios tallos pilosos en un solo canal infundibular, se observaron en algunos de los casos, pero con baja frecuencia (8%). La espongiosis de la epidermis se observó en un 11% de los casos, siendo la alteración epidérmica más frecuente. En la Tabla 11 se muestran estos resultados en detalle.

Localización	Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=73)
Estrato córneo	Afectación aislada	11	15%
	Cualquier alteración	27	37%
	Hiperqueratosis	16	22%
	- paraqueratósica	12	16%
	- ortoqueratósica	4	5%
Epidermis	Tipo de reacción inflamatoria		
	Espongiosis	15	21%
	Hiperplasia	3	4%
	Dermatitis liquenoide interfolicular	1	1%
	Degeneración vacuolar interfolicular	1	1%

Tabla 11. Descripción de los hallazgos histopatológicos en la epidermis.

-Tipo de folículos pilosos afectados

Se observó claramente un predominio en las biopsias estudiadas del número de fp terminales, sobre el número de fp vellosos. Sin embargo, la mayoría de las biopsias se tomaron de áreas andrógeno-dependientes, con lo que sería de esperar un mayor número de fp vellosos afectados. En un 12% de las biopsias se observó una inversión de la relación entre fp terminales: fp vellosos por presencia de mayor número de estos últimos.

-Afectación de otros anejos asociados

En total, un 82% de las biopsias revisadas presentaban anomalías de las glándulas sebáceas, bien en su número o bien por la presencia de inflamación. Hasta en un 41% de las muestras revisadas se observaba persistencia de lobulillos sebáceos. A este respecto, revisamos también la afectación de estas glándulas por el infiltrado

inflamatorio, encontrándose únicamente en 11% de las que persistían, y observándose el predominio de la afectación inflamatoria periglandular, asociado a un infiltrado inflamatorio perifolicular, sin observarse afectación aislada de los ductos sebáceos en ningún caso. Se representan estos hallazgos en la Figura 7.

No se observó afectación del músculo erector pili (mep), ni en cuanto a presencia de infiltrado inflamatorio, ni alteraciones en cantidad. En un 7% de las biopsias no se encontraron fibras del mep en los cortes estudiados.

Anejo	Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=73)
Glándulas sebáceas	Reducidas en número	30	41%
	Normales	13	18%
	Inflamación periglandular	8	11%
Músculo erector pili	Ausente	5	7%
	Normal	68	93%
	Inflamación circundante	0	0%

Tabla 12. Descripción de la afectación de otros anejos asociados

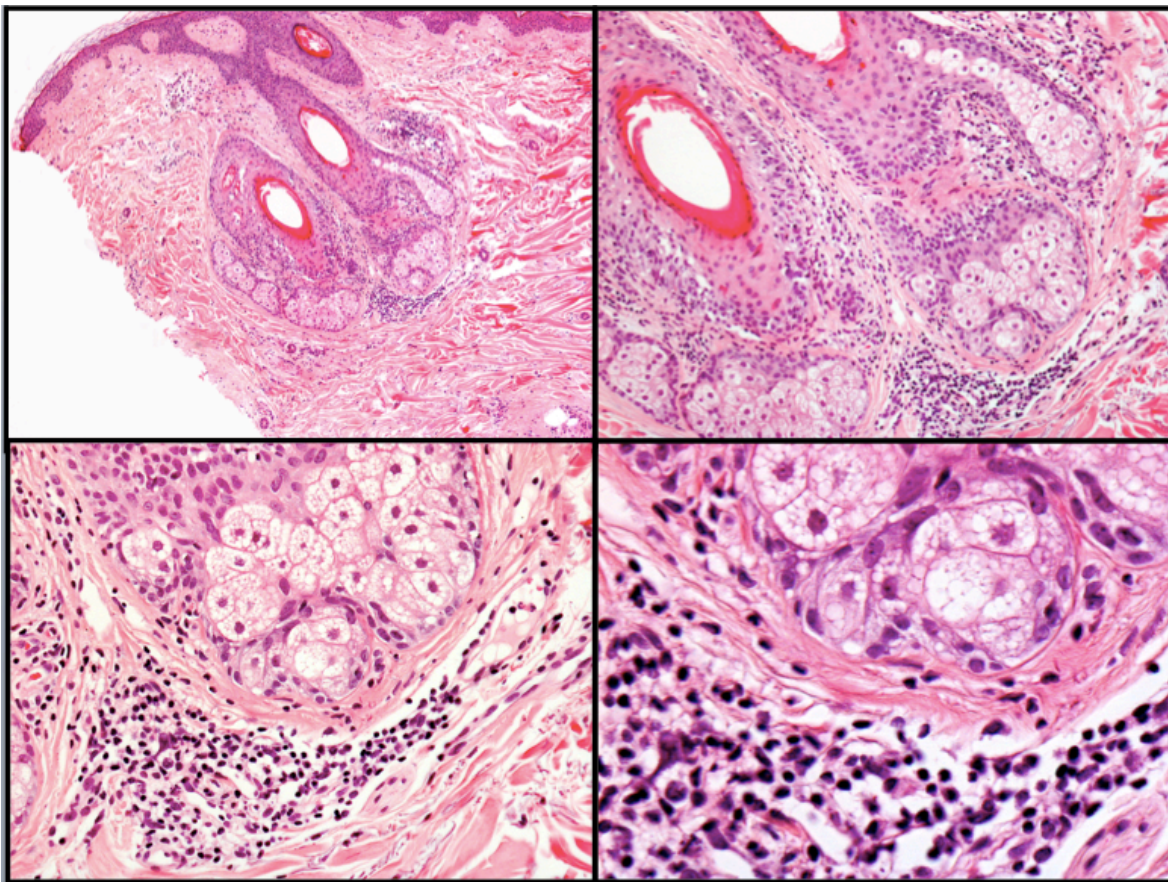


Figura 7. Afectación de las glándulas sebáceas. Persistencia de las mismas en un cuadro con marcado infiltrado inflamatorio. Presencia de infiltrado inflamatorio penetrando en el epitelio glandular.

-Hallazgos fibróticos

La presencia de hallazgos cicatriciales con fibrosis de algún tipo se observó en 71 casos (97%). Los dos casos en los que no se observó fibrosis, presentaban un número muy elevado de folículos, lo que demostraba una escasa desaparición de los mismos, con presencia de infiltrado inflamatorio. El hallazgo más frecuente era la fibrosis perifolicular, lamelar o concéntrica, que se observaba hasta en 60 de los casos (82%). Los tractos fibrosos se observaron en 45 casos (62%), siendo fibrovasculares en un 93% de los casos, y hialinizados o mucinosos en el 7% restante. La localización de la fibrosis se representa en la figura 8. Los hallazgos fibróticos encontrados se describen en detalle en la tabla 13.

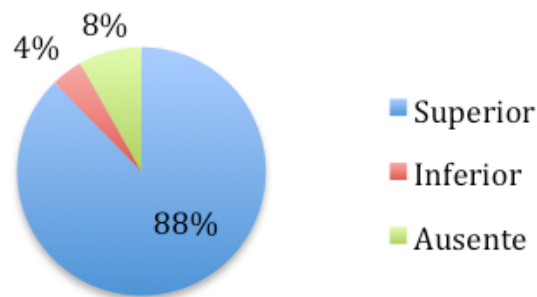


Figura 8. Localización de la fibrosis en dermis. *La dermis superior incluye la dermis papilar, adventicial y reticular superior.

Características de la fibrosis	Número de casos en los que se observaba	% (n=73)
Lamelar concéntrica	57	78%
Fibroplasia	8	11%
Fibroplasia mucinosa	2	3%
Hialinización	3	4%

Tabla 13. Descripción de los hallazgos fibróticos.

-Elastosis solar

Las biopsias de los casos de AFF fueron tomadas en todos los casos de la línea de implantación capilar frontal. Las pacientes vivían en España y la edad media de las pacientes era de 61 años. 52 de las 73 muestras (71%) presentaban elastosis solar de diversa intensidad, los resultados detallados se muestran en la Tabla 14. Se coelastosis solar moderada cuando las fibras elastóticas conservaban aún su individualidad, y elastosis solar intensa cuando se observaba degeneración basófila homogénea como resultado de fusión de las fibras afectadas.

Elastosis	Número de casos en los que se observaba	% (n=52)	Edad media
Moderada	40	77%	61
Intensa	12	23%	60

Tabla 14. Proporción de muestras con presencia de elastosis solar, detallando la intensidad de la misma y la edad media en la que se observa cada grupo dentro de las 73 muestras de AFF.

-Presencia de eosinófilos

El infiltrado inflamatorio observado en todas las biopsias estudiadas estaba compuesto mayoritariamente por linfocitos e histiocitos. Todos los casos se analizaron buscando la presencia de otras células de la respuesta inflamatoria. No se observó una presencia llamativa de células plasmáticas ni de neutrófilos, por lo que no se realizó un conteo de las mismas. Sin embargo, si se observó que un 56% de las biopsias estudiadas mostraban una presencia significativa de eosinófilos. Se muestra un ejemplo en la Figura 9. Se observó un infiltrado leve (entre 1 y 10 eosinófilos por 10 campos de gran aumento (x400) en 28 casos (38% de las muestras) y un infiltrado intenso (más de 10 eosinófilos por 10 campos de gran aumento (x400) en 12 casos (16% de las muestras). Se comparó la presencia de 10 o más eosinófilos con la intensidad de inflamación en la muestra, según se describe en la Tabla 15, sin observarse correlación.

Número de eosinófilos	Número de biopsias que los presentan en función del grado de inflamación		
	Escasa	Moderada	Severa
10-19	3	4	1
>20	2	0	2

Tabla 15. Detalle del número de biopsias con infiltrado intenso de eosinófilos en comparación con la intensidad de la inflamación en dicha biopsia.

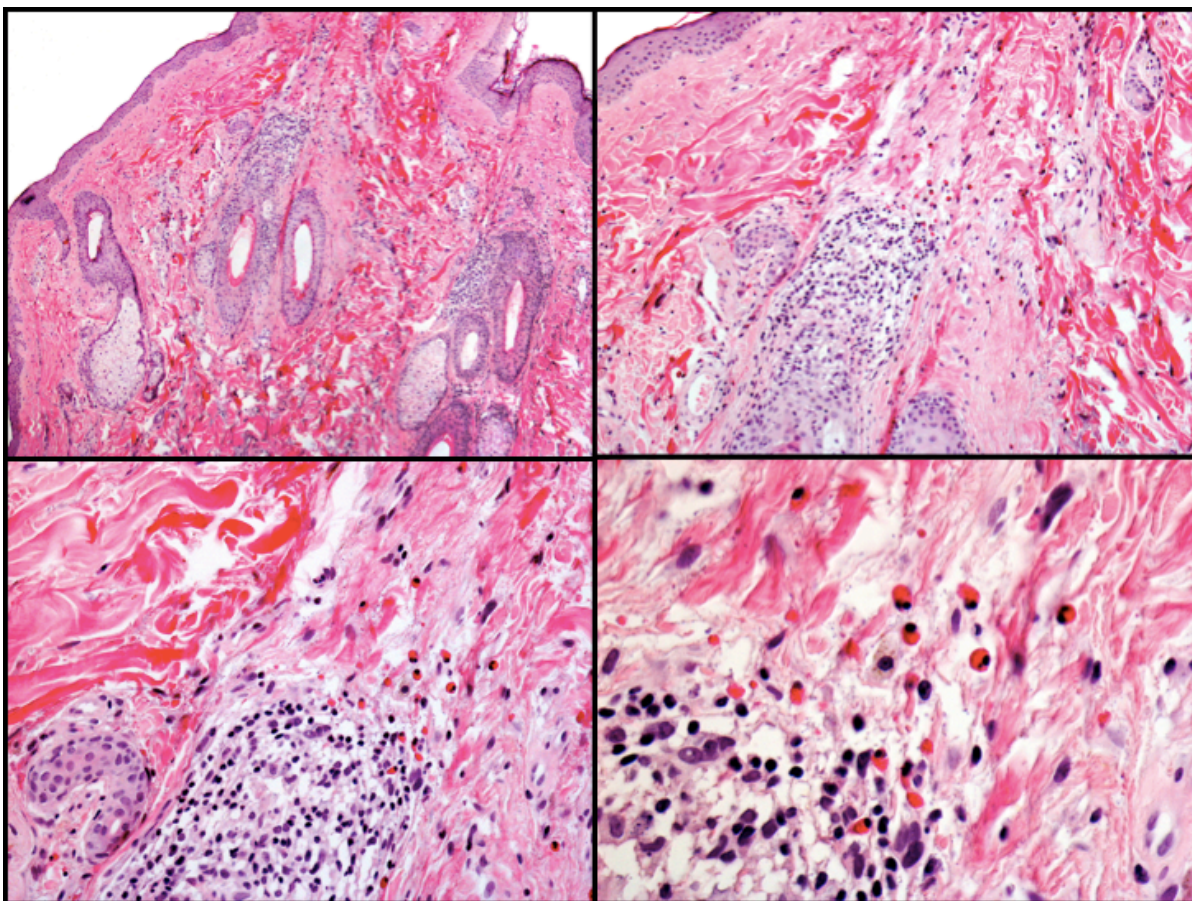


Figura 9. Caso de AFF con un leve infiltrado linfohistiocitario, en el que a mayor aumento se observa la presencia de numerosos eosinófilos.

-Hallazgos similares a los del siringoma

Se encontró dilatación e hiperplasia de los conductos excretores ecrinos en 6 muestras, lo que supone el 8% de los casos estudiados.

-Hiperpigmentación postinflamatoria

Se observó la presencia de melanófagos en dermis superficial en un 60% de las muestras. Su localización no era exclusivamente perifolicular.

-Estudio inmunohistoquímico

El infiltrado linfo-histiocitario estaba mayoritariamente constituido por linfocitos T (CD3+), con un predominio de los CD8+. Con la tinción con factor XIIIa se observaron escasos dendrocitos dérmicos dispuestos preferentemente de manera perifolicular así como rodeando las estelas fibrosas. Las tinciones con proteína S100 no mostraron positividad en las células del infiltrado.

El estudio de receptores hormonales resultó negativo, tanto para los receptores de estrógenos como de progesterona. La inmunotinción de los receptores de andrógenos mostró positividad nuclear en células de las glándulas sebáceas. Por ello, en aquellos casos en los que las glándulas sebáceas ya habían sido destruídas, no se observó positividad para estos receptores.

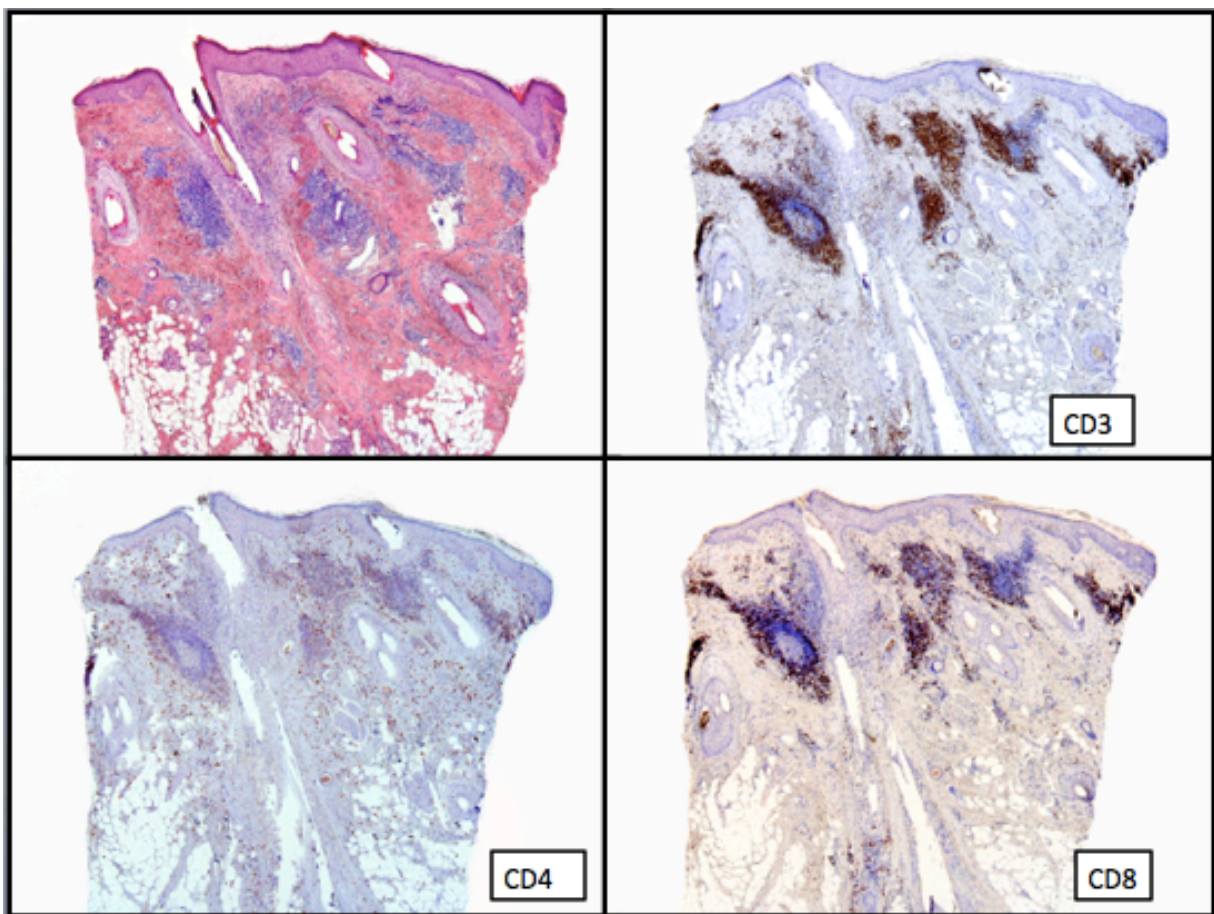


Fig.10. Inmunofenotipo del infiltrado.

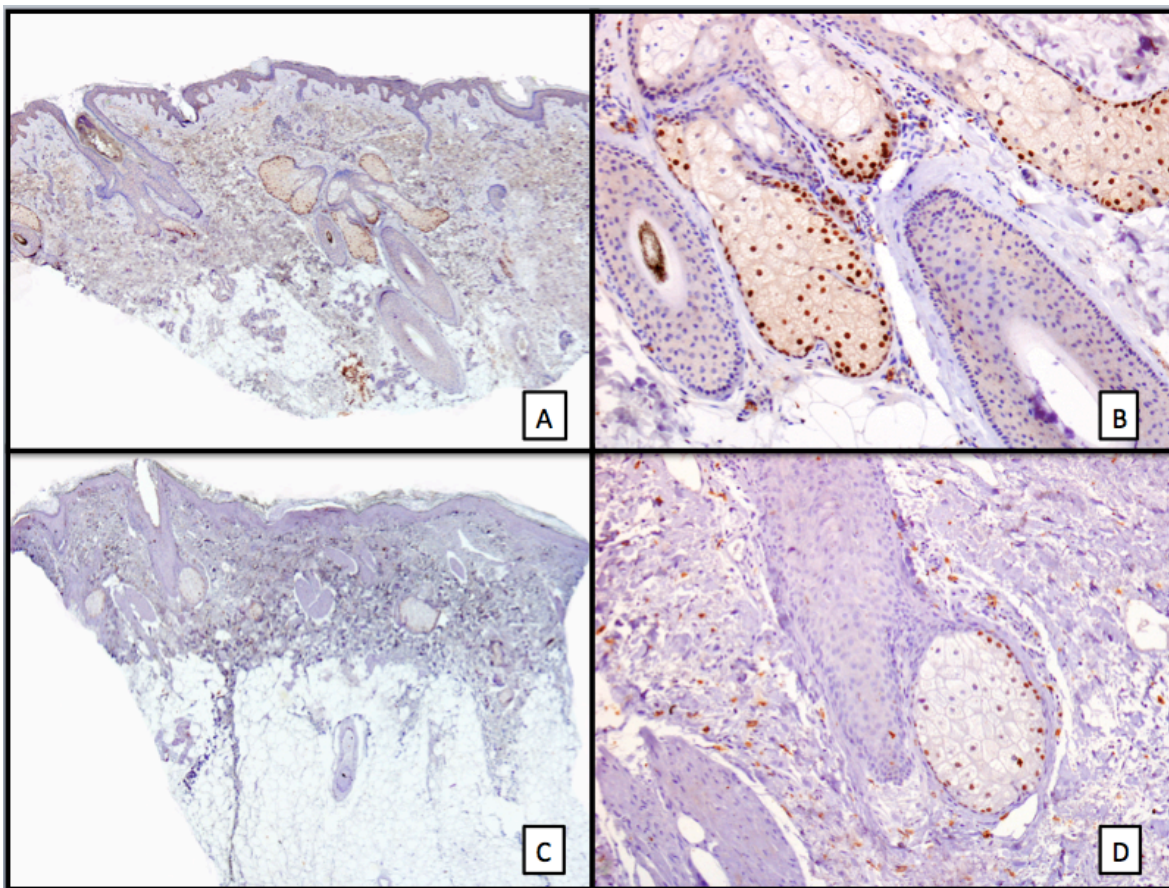


Fig. 11. Inmunotinción para receptores de andrógenos en la que se observa positividad nuclear en las glándulas sebáceas. A y B. Muestras de piel normal con marcada positividad. C y D. Inmunotinción en un caso de AFF en la que se observa una positividad mucho más moderada que en piel normal.

1.c. Hallazgos en 27 casos de LPP

-Infiltrado inflamatorio

Un infiltrado inflamatorio linfo-histiocitario estaba presente en el 100% de las biopsias revisadas. En la mayoría de los casos, este infiltrado era de intensidad moderada (70%), encontrándose un infiltrado intenso en un 19% de los casos y un infiltrado leve en el 11% de los casos.

Este infiltrado inflamatorio se localizaba predominantemente en la dermis papilar y reticular superior. Aunque la dermis reticular profunda estaba afectada en

un 63% de los casos, en todos ellos existía una afectación concomitante de dermis reticular superior y dermis papilar.

En los cortes transversales se observaba mejor la distribución perifolicular del infiltrado, hasta en un 89% de los casos. Sin embargo, esta afectación perifolicular se presentaba como hallazgo aislado sólo en el 3% de los casos, mientras que en el resto existía también un infiltrado perivascular. El infiltrado inflamatorio interfolicular (15%), o bien perivascular aislado (7%) eran menos frecuentes, y excepto en un 7% que era perivascular aislado, en todos los casos era extensión del infiltrado inflamatorio perifolicular. En ningún caso se observó extensión del infiltrado inflamatorio al tejido celular subcutáneo. Estos hallazgos se describen en detalle en la Tabla 16.

Localización	Número de casos en los que se observaba	% (n=27)
Dermis (profundidad)		
Papilar + reticular superior	27	100%
Reticular profunda	17	63%
Subcutáneo	0	0%
Dermis (distribución)		
Intersticial	4	15%
Perifolicular	24	89%
Perifolicular aislada	3	11%
Perivascular	24	89%

Tabla 16. Descripción de la localización del infiltrado inflamatorio en las muestras de LPP

-Alteraciones epiteliales

1. Alteraciones del epitelio folicular

Se registró la afectación del epitelio folicular por el cuadro de LPP hasta en el 85% de las muestras estudiadas. Los hallazgos se describen en detalle en la Tabla 17.

En algunas de las muestras en las que aún persistían fps inflamados se observó la presencia en los infundíbulos de una queratina eosinófila, ortoqueratósica y compacta correspondiente a la queratinización de la vaina radicular externa en la región del istmo de fps normales, que llegaba a sobresalir a través de la epidermis.

Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=27)
Tipo de reacción inflamatoria.	50	68%
Espongiosis	2	7%
Infiltrado liquenoide	23	85%
Vacuolización de la hilera basal	0	0%
Disqueratosis	12	44%
Hiperqueratosis infundibular/tapón córneo	5	19%

Tabla 17. Descripción de los hallazgos histopatológicos en el epitelio folicular en los 27 casos estudiados de LPP.

2. Alteraciones de la epidermis

La epidermis estaba afectada en un 44% de las biopsias, incluyendo en este cálculo la afectación aislada de la capa córnea (25%). La alteración más frecuente de la capa córnea era la hiperqueratosis, presentándose ortoqueratósica en un 11% de las muestras y paraqueratósica en un 7%, no limitada a la región adyacente al infundíbulo folicular. Los hallazgos se detallan en la Tabla 18.

No se observaron folículos en penacho en ninguna de las muestras. La anomalía más constante era la presencia de un infiltrado liquenoide a lo largo de la epidermis interfolicular, aunque en contraste con las lesiones de LP extrafolicular, esta epidermis era más frecuentemente atrófica comparada con la epidermis sana adyacente.

Localización	Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=27)
Estrato córneo	Afectación aislada	3	25%
	Cualquier alteración	10	37%
	Hiperqueratosis	7	26%
	Paraqueratósica	2	7%
	Ortoqueratósica	3	11%
Epidermis	Espongiosis	1	4%
	Hiperplasia	1	4%
	Dermatitis liquenoide interfolicular	4	15%
	Degeneración vacuolar interfolicular	0	0%

Tabla 18. Descripción de las alteraciones histopatológicas en epidermis.

-Tipo de folículos pilosos afectados

Se observó un predominio en las biopsias de fps terminales (85%) sobre los vellosos (15%). En un 66% de las biopsias existía una ausencia total de fps vellosos. Al analizar por separado las biopsias tomadas de lesiones en zonas andrógeno dependientes y las provenientes de zonas no andrógeno dependientes, el porcentaje fue similar en ambos grupos. La relación entre fp terminales y vellosos estaba invertida, es decir con una mayor proporción de fp vellosos, en un 33% en las zonas andrógeno dependientes; en contraste con solo un 11% en las zonas no andrógeno dependientes.

-Afectación de otros anejos asociados

Los resultados de la afectación de otros anejos se detalla en la Tabla 19.

En total, un 93% de las biopsias estudiadas presentaban afectación de las glándulas sebáceas, pero sin prácticamente componente inflamatorio, por una disminución en su número respecto a la piel normal adyacente. Solo se observaba persistencia de algún lobulillo sebáceo en un 26% de las biopsias.

No se observó afectación del mep ni en cuanto a presencia de infiltrado inflamatorio, ni alteraciones en la cantidad o la morfología de sus fibras. En 3 de las biopsias (11%) no se encontraron fibras de MEP, lo que puede deberse a la orientación del corte o el número de cortes estudiados.

Localización	Hallazgo	Número de casos en los que se observaba	% (n=27)
Glándulas sebáceas	Reducidas en número	7	26%
	Normales	2	7%
	Inflamación periglandular	0	0%
Músculo erector pili	Ausente	3	11%
	Normal	24	89%
	Inflamación circundante	0	0%

Tabla 19. Descripción de los hallazgos histopatológicos en los anejos asociados al fp en los 27 casos de LPP.

-Hallazgos fibróticos

Se observó la presencia de fibrosis de algún tipo en el 100% de las muestras. La presencia de fibrosis folicular afectaba siempre a folículos terminales, observándose más rara vez también en algunos fp vellosos cuando estos estaban presentes. Se observaron tractos fibrosos en 20 muestras (74%), correspondiendo todos a tractos fibrovasculares y ninguno hialinizado o mucinoso. Las características de esta fibrosis se detallan en la Tabla 20.

Características de la fibrosis	Número de casos en los que se observaba	% (n=27)
Lamelar concéntrica	22	81%
Fibroplasia	6	22%
Cicatriz difusa en dermis superficial	8	30%

Tabla 20. Descripción de las características histopatológicas de la fibrosis observada en los 27 casos de LPP.

-Elastosis solar

Se observó la presencia de elastosis en dermis reticular superior en un 93% de las biopsias.

-Eosinófilos

El infiltrado inflamatorio estaba constituido mayoritariamente por linfocitos e histiocitos. No se observó una presencia llamativa de células plasmáticas ni de neutrófilos. Al igual que en las biopsias de AFF, analizamos la presencia de eosinófilos, encontrándolos en un 33% de las biopsias, siempre en número entre 1-10 por 10 campos de gran aumento (x400).

-Hallazgos similares a los del siringoma

Se encontró dilatación de los conductos excretores ecrinos en 9 biopsias, lo que supone un 33% de los casos. Esta dilatación era especialmente llamativa en casos con intensa fibrosis, sobre todo cuando se trataba de fibrosis difusa superficial.

-Hiperpigmentación postinflamatoria

Se observó la presencia de melanófagos en la dermis superficial en un 63% de las biopsias.

2. Estudio hormonal de pacientes premenopáusicas

En total, 43 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de AFF previo al inicio de la menopausia fueron incluidas en el estudio multicéntrico. La nacionalidad de todas las pacientes era española y todas ellas eran de raza caucásica. La edad media de las pacientes fue de 42.55 años (rango 31-54). Los resultados del estudio de hormonas sexuales en los análisis de sangre se muestran en la Tabla 21. Se consideraron normales cuando el nivel de hormonas se encontraba dentro del rango preestablecido como normal en el laboratorio de estudio, aumentado si se encontraba por encima, o disminuido si estaba por debajo. No se valoraron diferencias entre desviaciones grandes y pequeñas una vez que los valores obtenidos eran anormales. En la Tabla 22 se presenta el porcentaje de pacientes en los que se realizó el estudio de cada hormona, así como el porcentaje de normalidad del estudio dentro de cada una. Como se observa en las tablas, un 91% de las pacientes presentaba un perfil hormonal normal de mujer en edad fértil, mientras que sólo el 9% presentaba alteraciones compatibles con la perimenopausia.

Número paciente	Edad al diagnóstico	FSH	LH	Estradiol	Androstendiona	17-OH-progesterona	Prolactina	DHEA-s	Testosterona
1	40	-	N	N	N	N	N	N	N
2	39	N	N	-	N	-	N	-	N
3	50	N	N	N	N	N	N	N	N
4	43	N	N	N	N	-	N	N	N
5	47	-	N	H	N	N	N	N	-
6	50	H	N	-	N	N	N	N	L
7	48	-	N	N	N	N	N	N	N
8	41	N	N	N	-	-	-	N	L
9	51	-	-	L	-	-	N	-	N
10	52	H	N	N	N	N	N	N	N
11	31	N	N	N	N	N	H	N	N
12	33	N	-	N	-	-	-	-	-
13	51	N	N	N	N	H	-	N	N
14	54	-	N	-	-	-	N	N	N
15	47	N	N	N	-	-	N	-	-
16	35	N	N	N	-	-	N	-	N
17	38	N	N	-	-	-	N	-	-
18	49	N	N	N	-	-	H	-	N
19	48	N	N	N	N	N	N	-	N
20	40	N	N	N	N	N	N	N	N
21	37	N	O	O	N	N	N	N	N
22	42	N	N	N	N	N	N	N	N
23	31	N	O	O	N	N	N	N	N
24	48	H	O	O	N	-	N	N	N
25	41	N	N	N	N	N	N	N	N
26	40	N	O	N	H	N	N	N	N
27	34	N	N	-	-	N	N	-	N
28	41	N	N	H	N	N	N	N	-
29	48	-	-	N	N	N	N	N	N
30	39	N	N	N	N	N	N	N	N
31	33	N	N	N	N	N	N	N	N
32	44	-	-	H	N	H	N	N	N
33	50	N	N	N	N	N	N	N	N
34	31	N	N	N	N	H	H	N	N
35	42	N	N	N	N	N	N	N	N
36	51	N	N	N	N	N	N	N	N
37	40	N	N	N	N	N	N	N	L
38	43	-	-	N	N	-	N	-	N
39	50	N	O	N	N	N	N	-	N
40	35	N	N	N	N	N	N	N	N
41	39	N	N	N	N	N	N	N	N
42	41	N	N	N	N	N	H	N	N
43	43	N	N	N	N	N	N	N	N

Tabla 21. Resultados analíticos de las diferentes hormonas sexuales. (FSH: hormona estimuladora de folículos, LH: hormona luteinizante, DHEA-s: dehidroepiandrosterona sulfato, H: alto, L: bajo, N: dentro del rango normal, O: normal para la fase ovulatoria del ciclo menstrual en mujeres fértiles. -: información no disponible).

Hormona	FSH	LH	Estradiol	Androstendiona	17-OH-progesterona	Prolactina	DHEA-s	Testosterona
% de pacientes estudiados	81%	91%	88%	79%	72%	93%	74%	88%
% con valores normales	91%	87%	82%	97%	90%	90%	100%	92%
% con valores normales (excluyendo perimenopáusicas) (pac. 6,9,10,24)	100%	89%	89%	97%	90%	91%	100%	94%

Tabla 22. Porcentajes de normalidad en los resultados de la analítica para cada una de las hormonas estudiadas.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Análisis de los hallazgos histopatológicos en los 73 casos de AFF y comparación con casos de LPP y con la literatura

En el campo de las alopecias, la clasificación ha sido siempre un tema controvertido debido a la existencia de cuadros clínicos e histopatológicos que se solapan, así como al desconocimiento de la patogenia de muchos de estos procesos. La clasificación actual, basada en la separación entre alopecias cicatriciales y no cicatriciales, y en las primeras la composición del infiltrado predominante en el estudio histopatológico, se estableció en el año 2001 tras una reunión de la NAHRS (34). En esta clasificación, la AFF se considera una variante de LPP debido a un patrón histopatológico superponible. Sin embargo, las grandes diferencias en la presentación clínica, así como la diferente respuesta al tratamiento y su distinta epidemiología, apoyan la idea de que la AFF sea una entidad independiente. Ya en uno de los primeros estudios de series amplias de LPP, Mehregan y cols. consideraron que los hallazgos en biopsias de casos de LPP en cuero cabelludo pueden no ser diagnósticos si no existen lesiones de LP en otras localizaciones que orienten la correlación clínico-patológica (6). Es cierto que en este estudio no se especificaba la presentación clínica de los pacientes incluidos, aunque sí describieron que en 6 pacientes la alopecia parcheada afectaba únicamente a los dos tercios laterales del cuero cabelludo, lo que podría corresponder a una AFF. No describieron en ningún caso la pérdida de cejas en sus pacientes con lo cual no podemos determinar si se mezclaron pacientes con AFF y LPP en dicho estudio. Lo que está claro es que si los hallazgos histopatológicos de LPP no son característicos, menos aún se puede considerar a la AFF como una variante de LPP basándose sólo en las similitudes histopatológicas.

Los hallazgos histopatológicos observados en nuestros 73 casos de AFF son superponibles a los descritos en la literatura. Brevemente, la AFF se caracteriza histopatológicamente por una dermatitis de la interfase de tipo liquenoide, con un infiltrado inflamatorio mayoritariamente constituido por linfocitos y con afectación

predominantemente perifolicular, que, generalmente, respeta la epidermis y la dermis interfolicular. El infiltrado inflamatorio se localizaba en el área circundante al *bulge*, extendiéndose a toda la porción fija del folículo y característicamente respeta la porción profunda(48). Es frecuente observar como esta región superior del infundíbulo se encuentra dilatada, dando la impresión de que el infiltrado estrangula el folículo en la base infundibular. Habitualmente este infundíbulo aparece taponado por una hiperqueratosis ortoqueratósica laminar. Asociado al infiltrado inflamatorio, es frecuente observar numerosos cuerpos coloides o cuerpos de Civatte, que provienen de queratinocitos disqueratósicos y que son más frecuentes a lo largo de la unión dermo-epidérmica (63) correspondiente con la VRE. En la mayoría de las descripciones histopatológicas de la literatura, se resalta la ausencia de infiltrado inflamatorio en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo (5,14,37,48).

Con la evolución del cuadro, la fibrosis va adquiriendo un papel principal, como sucede en la mayoría de las AC. Se observa fibrosis lamelar concéntrica rodeando a los folículos que aún no han sido destruidos y tractos fibrosos verticales como vestigio de folículos destruidos. Es frecuente observar áreas de fibrosis en cuña en la mitad superior de la dermis, rodeando a los fps, y es mucho más rara la fibrosis difusa afectando a todo el espesor de la dermis (3% de las muestras estudiadas). También llama la atención la presencia de fps respetados en las áreas de fibrosis y de inflamación, que se correlaciona con la característica presencia de pelos aislados en la morfología clínica del proceso.

1.a. Estudio del infiltrado inflamatorio

-Intensidad

En nuestro estudio, observamos que el 99% de las biopsias de AFF presentaban infiltrado inflamatorio predominantemente de tipo linfo-histiocitario y de intensidad variable. En concreto, se observó un infiltrado leve en el 46% de las muestras, moderado en el 38%, e intenso en un 17% de las biopsias de AFF. En el estudio de Tandon y cols. (64), que incluía 27 casos de LPP describieron unos hallazgos similares, con presencia de infiltrado inflamatorio linfo-histiocitario en el 96% de sus casos,

siendo leve o moderado en un 87% de los mismos. En los trabajos en los que se describe la histopatología de la AFF, no se detalla el porcentaje de casos con cada intensidad de inflamación. Los únicos que analizaron esta graduación fueron Poblet y cols. (37), quienes describieron 8 casos de AFF en los que el 50% presentaba un infiltrado inflamatorio moderado y en el otro 50% era leve. Estos autores compararon sus hallazgos con 8 casos de LPP, observando mayor porcentaje de infiltrado inflamatorio intenso en los casos de LPP (38%) frente a los casos de AFF (0%), diferencia que también ha sido descrita por otros autores(36,65). En nuestra serie de LPP observamos, de forma general, que el infiltrado inflamatorio era más intenso que en los casos de AFF, lo que concuerda con lo descrito por Poblet y cols. (6).

Hubiera sido interesante establecer una correlación entre el estadio de actividad del proceso y la intensidad del infiltrado inflamatorio presente en las biopsias, pero desgraciadamente el estadio evolutivo de la AFF en el momento de la biopsia no estaba bien recogido en la mayoría de las historias. Sin embargo, la correlación inversa observada en las biopsias entre el grado de fibrosis y la intensidad del infiltrado apoya la idea de que el infiltrado es más intenso en fases activas de la enfermedad y disminuye en las fases residuales de fibrosis.

-Profundidad del infiltrado

En nuestras 73 pacientes, la localización más frecuente del infiltrado linfocitario era la mitad superior de la dermis, entendido como tal el espesor de la dermis constituido por la suma de la dermis papilar, la dermis adventicial y la mitad superior de dermis reticular. Esta misma localización del infiltrado es la que aparece descrita en la mayoría de trabajos histopatológicos de AFF o LPP de la literatura (6,14,37,48,65). En la dermis reticular superior es donde se localizan las regiones del infundíbulo e istmo del fp, así como el área del *bulge*, aunque este segmento estable del folículo está a su vez rodeado por una estrecha franja de dermis adventicial, la cual se considera parte de la dermis papilar. Para evitar confusiones a lo largo de este trabajo consideraremos la dermis superior, a aquella que comprende la dermis papilar, la adventicial, y la reticular superior. Actualmente, está demostrado que en el *bulge* residen las células madre epiteliales que permiten al fp regenerarse tras cada

ciclo(63). Esta localización explicaría el hecho de que la AFF sea una AC, ya que una vez que el infiltrado inflamatorio causa un daño irreversible de las células del *bulge*, tiene lugar la aparición de fibrosis, cicatrización y destrucción definitiva del fp afectado, al haber perdido este su capacidad de regenerarse.

Si bien en nuestros casos de AFF predominaba el infiltrado en dermis superior, Tandon y cols. describieron que en el 81% de sus casos de LPP el infiltrado inflamatorio asentaba en la dermis reticular (incluyendo un patrón perivascular) y un 15% en la dermis papilar (64). No especificaron claramente si cuando se referían a la dermis reticular incluían también la dermis reticular profunda, ni tampoco especificaron si en dermis papilar incluyeron dermis adventicial. Esto impide que podamos comparar con nuestros datos.

Wong y cols. observaron una mayor profundidad del infiltrado perifolicular en casos de AFF en comparación con los de LPP. En su estudio incluyeron 32 casos de LPP y 37 de AFF y compararon la profundidad del infiltrado inflamatorio en ambos procesos. Estos autores encontraron que, aunque en ambos procesos la mayor intensidad de la inflamación se encontraba en la dermis superior (a la altura del istmo), en una proporción importante de pacientes con AFF (92%) comparado con la de pacientes con LPP (63%), la inflamación se extendía también a las áreas profundas de mitad superior de la dermis reticular, es decir por debajo del istmo, y este hallazgo tenía significación estadística (65).

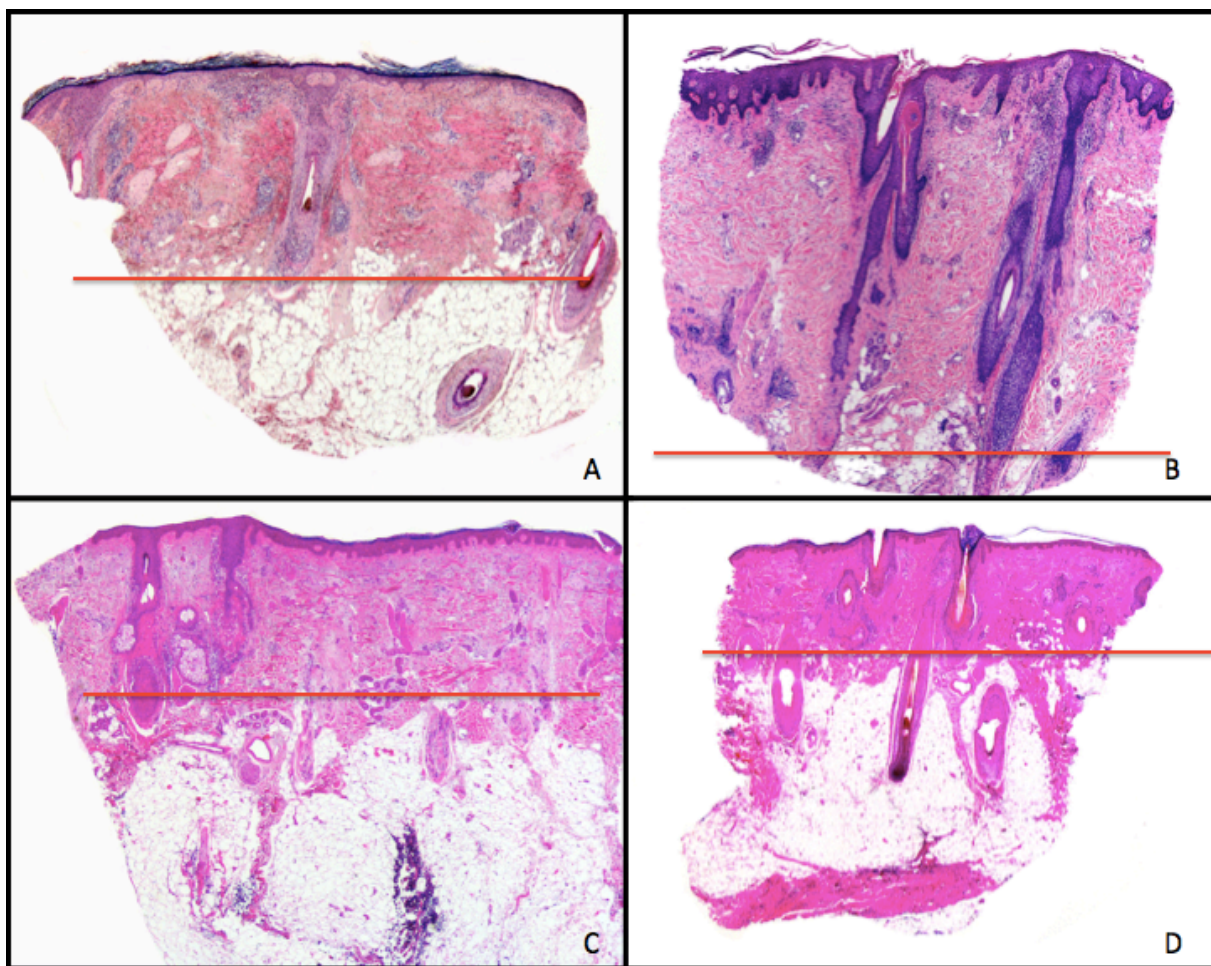


Figura 12. Diferencia de profundidad del infiltrado inflamatorio en dos casos de LPP (A y B) versus dos casos de AFF (C y D). Se observa como el tercio inferior de la dermis está respetado en los casos de AFF y no de LPP.

-Disposición del infiltrado inflamatorio

Al igual que en el resto de casos descritos en la literatura hasta el momento (14,48,63), en nuestra serie de AFF observamos que el patrón de disposición del infiltrado más frecuente era el perifolicular, que se observaba en el 86% de los casos.

En su estudio comparativo, Poblet y cols. describieron que en el LPP se observa con frecuencia un infiltrado linfo-histiocitario perivascular superficial, mientras que este patrón es muy raro o no se observa en la AFF(37). Tosti y cols. tampoco observaron un patrón perivascular superficial en ninguno de sus 14 casos de AFF (14). Nosotros, sin embargo, hemos observado que la presencia aislada de un infiltrado inflamatorio de disposición perifolicular en los casos de AFF se observaba

en un 38% de los casos. Como vemos en las figuras 13 y 14, muchas de las biopsias mostraban asociación de este infiltrado perifolicular con uno perivascular o intersticial, si bien estos últimos siempre de menor magnitud que el perifolicular.

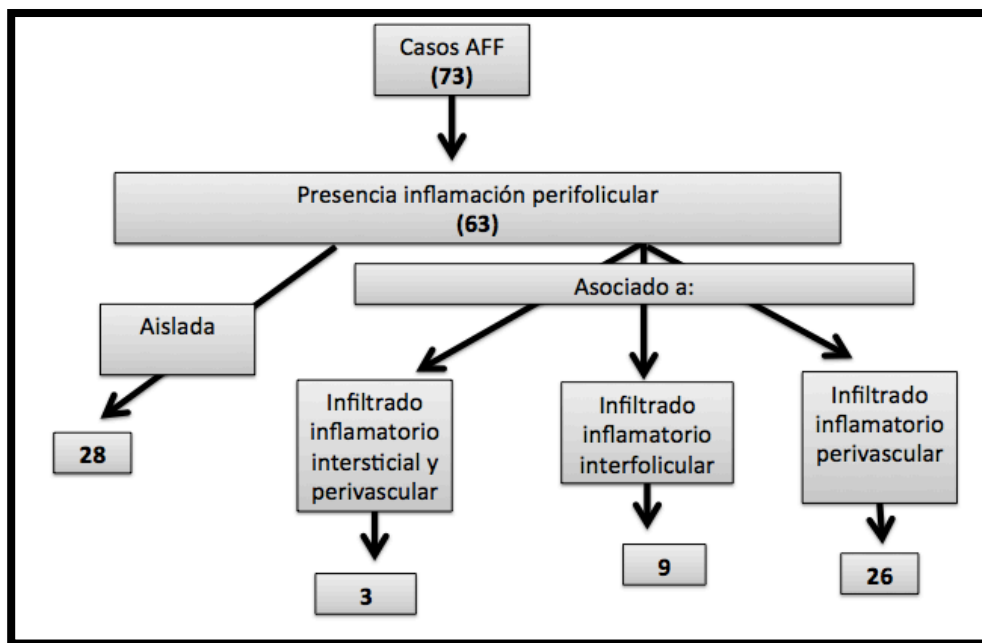


Figura 13. Distribución inflamación casos de AFF.

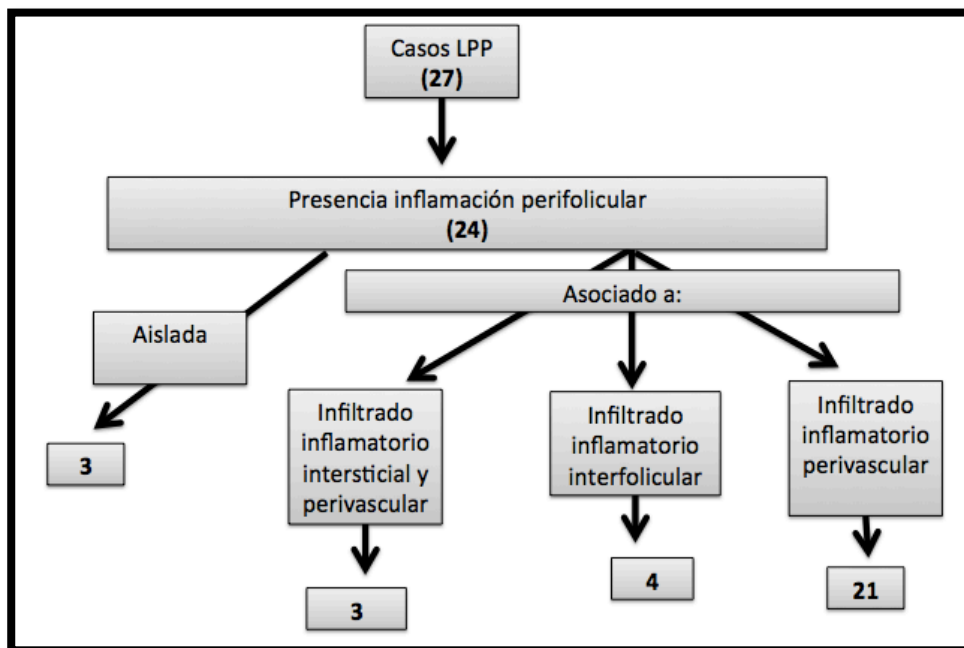


Figura 14. Distribución inflamación casos de LPP.

Tandon y cols. (7) describieron un infiltrado perifolicular en el 70% de sus casos de LPP, proporción menor que en nuestros casos que era del 89%. Cuando se consideraban en este porcentaje aquellos casos en los que se observaba infiltrado inflamatorio perifolicular asociado al perivascular encontraban un 93% casos. En nuestra serie de LPP era algo mayor observándose la asociación a infiltrado perivascular en un 97%. Claramente en ambas series la presencia de infiltrado inflamatorio perivascular asociado al perifolicular es mucho mayor que la presente en casos de AFF.

-Descripción del cuadro inflamatorio.

Las ACP se caracterizan por un insulto inflamatorio dirigido contra el epitelio folicular de forma primaria ocasionando su destrucción y la consiguiente alopecia permanente. Como ya se estableció en la descripción inicial de la AFF por Kossard hace más de 20 años (5), esta entidad se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perifolicular de tipo liquenoide, siendo esta la principal razón por la que se considera una variante clínica del LPP. En nuestro estudio hemos observado como efectivamente este es el patrón inflamatorio encontrado en las biopsias de AFF, que está presente en un 60% de las biopsias. La presencia de espongiosis infundibular se observó hasta en un 11% de los infundíbulos afectados, siendo el segundo hallazgo más frecuente. En el 7% de estos casos, existía además degeneración vacuolar a lo largo de la hilera basal del epitelio infundibular. Chew y cols. en su serie de 13 pacientes con AFF observaron degeneración vacuolar en el epitelio folicular hasta en un 46% de sus casos (48). Poblet y cols. (37) describieron un infiltrado linfo-histiocitario dispuesto con patrón liquenoide en todos sus casos de AFF y LPP. Mehregan y cols., en su estudio de 45 casos de LPP observaron el patrón inflamatorio de tipo liquenoide en 34 de las muestras (76%) (6). Sin embargo, en la revisión de Tandon y cols. observaron un patrón liquenoide sólo en el 22% de sus casos. En este estudio, de nuevo la espongiosis era el segundo hallazgo histopatológico más frecuente, que estaba presente en el 15% de sus casos, mientras que la degeneración vacuolar se observaba sólo en el 7% de los casos (64). En nuestra serie de LPP observamos un 85% de casos con presencia de infiltrado liquenoide afectando

al epitelio folicular, mientras que sólo el 7% de estos casos presentaban espongiosis en el epitelio infundibular. De nuevo, es probable que una correlación clínico-patológica de estos hallazgos con una escala de intensidad y momento evolutivo del proceso en todos los pacientes permitiría valorar de forma más objetiva estos resultados. En Tabla 23 se enumeran comparativamente nuestros hallazgos y los de la serie de Tandon y cols. (7).

Alteración del epitelio folicular	Nuestra serie N = 73 (%) AFF	Tandon y cols. (64) N = 27 (%) LPP	Nuestra serie N = 27 (%) LPP
Total	50(68%)	17 (56%)	23(85%)
Espongiosis	8 (11%)	4 (15%)	2 (7%)
Infiltrado liquenoide	44 (60%)	6 (22%)	23 (85%)
Degeneración vacuolar	5 (7%)	2 (7%)	0 (0%)
Folículos en penacho	6 (8%)	1(4%)	0 (0%)

Tabla 23. Comparación de afectación de epitelio folicular por infiltrado inflamatorio entre nuestra serie de AFF, la de Tandon y cols de LPP (64), y la nuestra de LPP.

La afectación de la epidermis también fue un hallazgo frecuente en nuestros casos, observándose en un 37%. La capa epidérmica más frecuentemente alterada era el estrato córneo, con hiperqueratosis o tapón corneo infundibular. Revisando estos mismos hallazgos en nuestros casos de LPP, llamaba la atención una afectación más frecuente de la epidermis, que estaba presente en el 44% de los casos, pero sobretodo destaca el hecho de que era más frecuente la afectación de la epidermis interfolicular por un infiltrado inflamatorio liquenoide en los casos de LPP (15%). La hiperplasia epidérmica o la hiperqueratosis también estaban presentes, aunque en una proporción mucho menor. En su revisión de 27 casos de LPP, Tandon y cols. observaron una afectación de la epidermis en el 26% de sus casos, mientras que si consideraban la afectación de la capa córnea por separado, encontraron una afectación en el 30% (64). Mehregan y cols., aunque no describieron numéricamente

estos hallazgos, si especificaron que era escasa la afectación de la epidermis interfolicular. Parece ser que en dicha descripción no incluyeron la afectación del estrato córneo, ya que seguidamente refieren la presencia de hiperqueratosis en un 50% de las muestras, asociadas frecuentemente a acantosis (6). En la tabla 24 se comparan los hallazgos en nuestra serie de AFF con los de Tandon y cols. en LPP y nuestra serie de LPP.

	Nuestra serie N = 73 (%) AFF	Tandon y cols. (7) N = 27 (%) LPP	Nuestra serie N = 27 (%) LPP
Afectación epidermis			
Cualquier tipo	27 (37%)	7 (26%)	12 (44%)
Infiltrado liquenoide (interfolicular)	1 (1%)	2 (7%)	4 (15%)
Degeneración vacuolar	1 (1%)	1 (4%)	0 (0%)
Hiperplasia	3 (4%)	4 (15%)	1 (4%)
Espongiosis	15 (21%)	0 (0%)	1 (4%)
Afectación capa córnea			
Cualquier tipo	27 (37%)	8 (30%)	10 (37%)
Hiperparaqueratosis	12 (16%)	4 (15%)	4 (15%)
Hiperortoqueratosis	4 (5%)	1 (4%)	3 (11%)
Tapón córneo	13 (18%)	3 (11%)	2 (7%)

Tabla 24. Comparación de afectación de epidermis por infiltrado inflamatorio entre nuestra serie de AFF, la de Tandon y cols. de LPP (64), y la nuestra de LPP.

Observamos la presencia en muchas de las biopsias de AFF de una queratina eosinófila, ortoqueratósica y compacta, característica de la queratinización tricolémica de la vaina radicular externa a nivel del istmo ocupando el infundíbulo folicular e incluso protruyendo a través del orificio folicular y sobresaliendo de la superficie epidérmica. Hasta donde sabemos, este hallazgo no ha sido descrito previamente en la literatura y se observó en aquellos fp que presentaban inflamación y dilatación del infundíbulo. Este tipo de queratinización es más compacta y firme que la típica del infundíbulo, y consideramos que su presencia es la que determina las pápulas hiperqueratósicas perifoliculares y explica por qué son tan rugosas y no se desprenden con facilidad. Este hallazgo se observaba también en algunos de los casos de LPP, aunque menos frecuentemente. En su revisión de 45 casos de LPP, Mehregan y cols. no sólo no describen un hallazgo similar, sino que especifican que la presencia de paraqueratosis era muy escasa (6).

En el 22% de los casos de AFF, se observabó la presencia de hiperqueratosis paraqueratósica y compacta. Esto puede deberse a que entre un 7% y 67% de los casos de las distintas series (8,11,14,41) refieren prurito intenso, y probablemente esta anomalía observada en el estrato córneo se debe al rascado crónico. Esta situación de prurito y rascado crónico puede ser también responsable de la hiperplasia epidérmica que se observa en el 4% de casos de AFF.

En cuanto a las anomalías epidérmicas, la principal diferencia observada en nuestra serie de AFF en comparación con las de LPP consiste en la presencia de espongiosis en la epidermis interfolicular. Estaba presente en más del 25% de los casos, mientras que en la serie de Tandon y cols. esta anomalía no se observó en ningún caso, ni tampoco en nuestra serie de LPP. El prurito no puede ser el causante de esta diferencia, ya que en los casos de LPP el 66% de los pacientes refería prurito (64), proporción muy similar a la observada en la AFF. Como veremos más adelante, esta situación sí podría estar asociada con la mayor proporción de eosinófilos encontrados en las biopsias de AFF.

En la literatura, se ha descrito la presencia de cuerpos de Civatte en las capas más externas de la VRE, también denominados cuerpos apoptóticos o disqueratosis, en respuesta al insulto inflamatorio, tanto en AFF como en LPP. En el estudio de

Poblet y cols. describieron que la presencia de células apoptóticas en la VRE era más prominente en la AFF que en el LPP, tras revisar 8 casos de cada una de estas dos entidades (66). En contraste, en nuestro estudio, observamos disqueratosis en la VRE con la misma frecuencia en el LPP (44%) y AFF (42%). Consideramos que la presencia de esta alteración celular es una consecuencia esperable del cuadro inflamatorio, pero no existen hallazgos que nos permitan diferenciar ambas entidades.

La importancia de la presencia de fps en penacho en biopsias de AFF y LPP es controvertida, ya que algunos autores, como Kolivras y cols. (14) opinan que los folículos normales del cuero cabelludo tienden a agruparse en su salida por el ostium folicular, lo que hace que en determinados cortes de una muestra histológica pueda parecer que estamos ante un folículo en penacho, cuando en realidad estamos ante un hallazgo de cuero cabelludo normal. Además, los fps en penacho también se observan como estadio final en varios tipos de alopecia cicatricial. Debido a estas controversias, en nuestra opinión, los fps en penacho no son un hallazgo histopatológico útil en el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de ACs ni para valorar las posibilidades etiopatogénicas.

-Eosinófilos

En nuestra serie de AFF, los eosinófilos estaban presentes en más de la mitad de las biopsias. Cuando correlacionamos estos hallazgos con la intensidad del infiltrado comprobamos también que el número de eosinófilos no aumentaba proporcionalmente con la intensidad del infiltrado en su conjunto. Comparativamente, la presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio de nuestra serie de LPP era menor que en la de AFF (56% en AFF vs 33% en LPP) y de menor intensidad, ya que no encontramos en ninguna de las biopsias de LPP más de 10 eosinófilos por 10 campos de gran aumento (x400). Por lo tanto, la presencia de eosinófilos formando parte del infiltrado inflamatorio no es un hallazgo frecuente ni esperable en dermatosis inflamatorias en general. En nuestros casos de AFF no parece existir una relación directa entre el número de eosinófilos y la intensidad del infiltrado, lo que plantea la posibilidad de que la presencia de eosinófilos puede tener algún significado etiopatogénico.

El aumento exponencial de los casos descritos de AFF en los últimos años ha estimulado la investigación de los mecanismos etiopatogénicos de este proceso que puedan ayudar a un tratamiento más eficaz. Existen trabajos, como el de Aldoori y cols. (67) (algunos autores han discutido su validez por los errores estadísticos en el diseño del estudio(68)), que sugieren la posible influencia de factores ambientales como la aplicación de productos cosméticos en la patogenia del proceso. La presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio también apoya la influencia de algún factor externo que genere una hipersensibilidad como desencadenante. En este sentido, también se ha observado una mayor frecuencia de positividad en las pruebas de alergia de contacto en pacientes con AFF comparado con controles (67).

La presencia de eosinofilia tisular ha motivado que consideremos la posibilidad de que en la patogénesis de la AFF intervenga también una reacción de hipersensibilidad frente a algún parásito. En este sentido, consideramos que la presencia de *Demódex folliculorum* en los infundíbulos foliculares pudiera estar relacionada con la existencia de eosinófilos en el infiltrado, lo que también explicaría los hallazgos de eritema facial y episodios de *flushing* asociado a cambios de temperatura que se han descrito en pacientes con AFF (9). Estos trabajos, sin embargo, no especifican el porcentaje de mujeres en su estudio que presentaban esta característica, con lo que resulta imposible valorar su frecuencia con respecto a la población normal, y así su posible relación.

1.b. Tipo de fps afectados

Como en nuestro estudio histopatológico retrospectivo sólo disponíamos de cortes verticales, no pudimos valorar el número total de fps presentes en cada biopsia, como hubiera sido posible con cortes horizontales. Sin embargo, si hemos valorado comparativamente la proporción de fps terminales frente al número de fps vellosos.

En el conteo de folículos se observó que en 57 de las muestras de AFF (78%) predominaban los folículos terminales, y que únicamente el 12% de las mismas presentaba una inversión de la relación fp terminales: fp vellosos. Debido a que la zona de afectación preferente en la AFF es la línea de implantación fronto-temporal, todas las biopsias se tomaron de esta región andrógeno dependiente, en la que la

relación fp terminales: fp vellosos se esperaría que estuviera disminuía o invertida por la miniaturización que genera un aumento en el número de fp vellosos (14). La localización de esta alopecia explica que es sorprendente la presencia tan predominante de fps terminales, ya que esta línea es donde tiene lugar la transición entre los fps terminales del cuero cabelludo y los fps vellosos de la cara (62), coexistiendo una mezcla de ambos tipos de folículos en esta localización. El hallazgo en nuestra serie de un 44% de las biopsias mostrando únicamente fps terminales indica que algún proceso patológico está destruyendo precozmente los fps vellosos o miniaturizados.

Estos hallazgos apoyan también la hipótesis de Tosti y cols. (14) de la posible afectación inicial y predominante de fps vellosos e intermedios en las lesiones de AFF, ya que en su estudio estos autores observaron una mayor intensidad de infiltrado inflamatorio en los fps intermedios y vellosos que en fps terminales. Basándose en estos hallazgos, Tosti y cols. postularon que la AFF es un proceso que afecta fundamentalmente a los fps andrógeno-dependientes, generando su miniaturización y posteriormente su destrucción (14). La afectación principal de fp velloso ya ha sido descrita también clínicamente con la observación mediante videodermatoscopia, que demostró ausencia de fp vellosos en la línea de implantación frontotemporal en pacientes con AFF (69). Otras patologías como la AAG, AA o Alopecia por tracción (AT) no muestran este hallazgo.

La afectación mayoritaria de folículos vellosos explicaría también la presencia de los famosos *lonely hairs*, que en su totalidad corresponden a fps terminales, así como de las pápulas faciales y la alopecia de otras áreas corporales debida a la afectación de los folículos vellosos de estas zonas. En las descripciones histopatológicas en la literatura describiendo la afectación tanto de la cara (9) como del resto del cuerpo (10,47-49), se observa un infiltrado inflamatorio con patrón liquenoide en la región superior del fp que altera su epitelio predominantemente con degeneración vacuolar de la hilera basal. En estas regiones solo existen fps vellosos y por tanto son los que resultarán afectados. Llama la atención que en ninguno de los artículos en los que se describen las lesiones faciales se comenta la presencia, tan

característica en las lesiones del cuero cabelludo y cejas, de fps terminales respetados de forma aislada por la inflamación (9,49).

La afectación del área de la línea de implantación, así como la descripción cada vez más frecuente de la afectación concomitante de la región occipital, plantea la posibilidad de que estos fps miniaturizados o vellosos por su localización sufran una alteración ocasionada por algún mecanismo traccional. Esto podría explicar también la mayor frecuencia del proceso en mujeres y la afectación de la región de las cejas. Sin embargo, como veremos más adelante, los hallazgos histopatológicos en la AT son muy diferentes, con una afectación principalmente de fps terminales.

Cuando comparamos nuestros resultados con los de LPP observamos en estos últimos la ausencia de fp vellosos en un 44% de las muestras de LPP (mismo valor que para las de AFF). Este valor resultó también similar al separar entre biopsias de LPP tomadas de zonas andrógeno dependientes y las tomadas de zonas no andrógeno dependiente. Lo que si se observó que variaba era cuando comparábamos casos de LPP de estas dos zonas era la cantidad de muestras con inversión de la relación fp terminal:fp velloso, ya que en zonas andrógeno dependientes estaba invertido en un 33%, mientras que en las no andrógeno dependientes solo en un 11%. Conviene resaltar también aquí que el porcentaje de inversión de la relación fp terminales:fp vellosos que observamos en las biopsias de AFF, que corresponden a zona andrógeno dependiente era del 12%, equivalente al área no andrógeno dependiente de las biopsias de LPP. Esto demuestra también una mayor destrucción de fps vellosos en comparación con fps terminales. En cualquier caso, el número de casos de LPP es demasiado pequeño en el grupo de LPP para realizar una comparación fiable.

No hay que olvidar que con la evolución, en ambos cuadros, se observa afectación de folículos vellosos en algún momento. La comparación con los datos del estudio de Tandon y cols. no ha sido posible, ya que al no especificar en su estudio la zona donde se tomó cada biopsia, no podemos determinar si es una zona afecta por la miniaturización andrógeno dependiente o se trataba de una zona limítrofe con la piel de la cara o el cuello donde es esperable una mayor proporción de fps vellosos. Mehregan y cols. en su revisión de 45 casos de LPP, observaron un caso de un paciente varón con una AAG en el que los fps afectados por miniaturización en la zona de AAG

estaban respetados, afectándose únicamente los fps terminales circundantes. Basándose en este hallazgo, estos autores propusieron que el LPP puede afectar exclusivamente a fps terminales respetando a los miniaturizados o atróficos. Sin embargo, no describieron si se observaba este hallazgo en el resto de las muestras estudiadas (6).

1.c. Afectación de otros anejos asociados al fp

Anejo	Hallazgo	Nuestra serie N = 73 (%) AFF	Tandon y cols. (7) N = 27 (%) LPP	Nuestra serie N = 27 (%) LPP
Glándulas sebáceas	Reducidas	30 (41%)	8 (30%)	7 (26%)
	Ausentes	30 (41%)	19 (70%)	18 (67%)
	Normales	13 (18%)	0 (0%)	2 (7%)
	Inflamación	8 (11%)	-	0 (0%)
Músculo erector pili	Ausente	5 (7%)	5 (19%)	3 (11%)
	Normal	68 (93%)	6 (22%)	24 (89%)
	Inflamación	0(0%)	-	0 (0%)

Tabla 25. Comparación de la afectación de los anejos asociados al fp entre AFF y LPP.

Se ha descrito como característica de las ACs la pérdida de las glándulas sebáceas desde estadios iniciales. Debido a que las células madre multipotenciales del fp presentan la capacidad de diferenciarse hacia sebocitos, es difícil saber si podríamos estar ante la causa de la alopecia cicatricial o un efecto secundario de la misma (70). En los estudios realizados considerando las alopecias cicatriciales en general, se observa que en muchos casos existe inflamación centrada en las propias glándulas sebáceas, pero no sabemos si estas glándulas son la auténtica diana inicial o se trata de un efecto colateral a las alteraciones causadas por la falta de renovación de células en esta estructura (70).

Como se puede ver en la tabla 25 la afectación de los anejos asociados al fp en los cuadros de LPP (tanto en la serie de Tandon y cols. como en la nuestra), comparada con la afectación de estos mismos anejos en la AFF, presentan ciertas

diferencias. La mayor afectación de glándulas sebáceas con desaparición de las mismas hasta en un 70% de casos de LPP(64), comparado con un 41% en nuestra serie no nos parece del todo concluyente, ya que estos hallazgos pueden deberse a un estadio más o menos avanzado del proceso en el momento en que se toma la biopsia y como no disponemos de esa información no podemos extraer ninguna conclusión definitiva. En este caso, la revisión de nuestra propia serie resulta de especial interés ya que nosotros también observamos una mayor afectación de las glándulas sebáceas en el LPP comparado con la AFF. Llama también la atención que incluso en estadios de LPP en los que aún persistían algunos fps, no se observa ningún lobulillo sebáceo persistente.

Esta diferencia parece guardar relación con la intensidad del infiltrado inflamatorio. De hecho, en el LPP, incluso en casos con escasa fibrosis, se observaba ya la ausencia total de glándulas sebáceas, lo que sugiere una afectación más precoz, rápida y fulminante que en la AFF, en la que en biopsias con marcada fibrosis presentan aún alguna glándula sebácea. En nuestra serie observamos una escasa afectación de las glándulas sebáceas por infiltrado inflamatorio, lo que parece apoyar también la idea de que estas glándulas están menos afectadas por el proceso, al menos inicialmente. Tosti y cols. también señalaron ausencia de inflamación perianexial en las muestras de AFF de su serie (14). En nuestra serie de LPP, en aquellas muestras en las que persistían las glándulas sebáceas, no se observó infiltrado inflamatorio. Este dato no aparece reflejado en la revisión de Tandon y cols. (64).

El mep se considera parte de la unidad folículo-sebácea. En su serie de casos de LPP, Tandon y cols. describieron una afectación importante de dicho músculo, llegando incluso a considerar que la ausencia de mep en una biopsia de alopecia podría ser un hallazgo característico de LPP (64). No hemos encontrado descripciones de la afectación del mep en ningún otro estudio revisado. En nuestra serie de LPP, observamos que el mep no presentaba inflamación en ningún caso y que su ausencia sólo se observa en el 11% de los casos. En la de AFF los hallazgos eran similares, con ausencia de inflamación localizada en el mep en el 100% de los casos y no observándose fibras del mep en un 7%. Probablemente la ausencia de fibras de mep en alguno de estos casos se deba al estudio de cortes verticales que no incluían

esta estructura y que hubiera sido identificada si se hubieran realizado cortes horizontales.

Las glándulas ecrinas también pueden resultar afectadas por el proceso de la AC. Si bien no son uno de los componentes de la unidad folículo-sebácea (como sí lo son las glándulas apocrinas en aquellas zonas donde están presentes), Poblet y cols. propusieron en su estudio la valoración de estas glándulas por su proximidad anatómica a los fps afectados y que, por tanto, podrían estar involucradas en la fisiopatología del proceso (66). Tan y cols. describieron la dilatación de los ductos ecrinos, hasta el doble de su tamaño normal, simulando un siringoma, como una característica histopatológica que se observaba con mayor frecuencia en las alopecias cicatriciales que en las no cicatriciales(71). Considerando una posible asociación con el proceso inflamatorio o cicatricial de la alopecia, Mehregan y Mehregan tras revisar 585 biopsias de cuero cabelludo, consideraron que esta dilatación se trataba de un proceso reactivo y que no tenía ningún papel patogénico en la alopecia propiamente dicha (72). En la serie de Tan y cols. observaron estos hallazgos siringoma-like hasta en un 32% de los casos de LPP (71), pero no especificaron si existía o no alguna diferencia clínica entre los casos que presentaban este hallazgo y los que no. En nuestra serie de AFF, observamos únicamente 6 casos (8%) con este tipo de dilatación del ducto ecrino, y en todos los casos existía inflamación y fibrosis alrededor de estos ductos dilatados que probablemente eran los responsables de su histogénesis. En nuestra serie de LPP la presencia de estos cambios siringoma-like era mucho mayor, observándose en un 33% de los casos y también se asociaban con áreas de fibrosis periductal. En definitiva, estamos de acuerdo con el concepto de Mehregan y Mehregan de que esta dilatación ductal ecrina es un proceso reactivo probablemente secundario a procesos compresivos y fibróticos, que ocasionarían un mal drenaje de las glándulas, con el consiguiente acúmulo de líquido y dilatación.

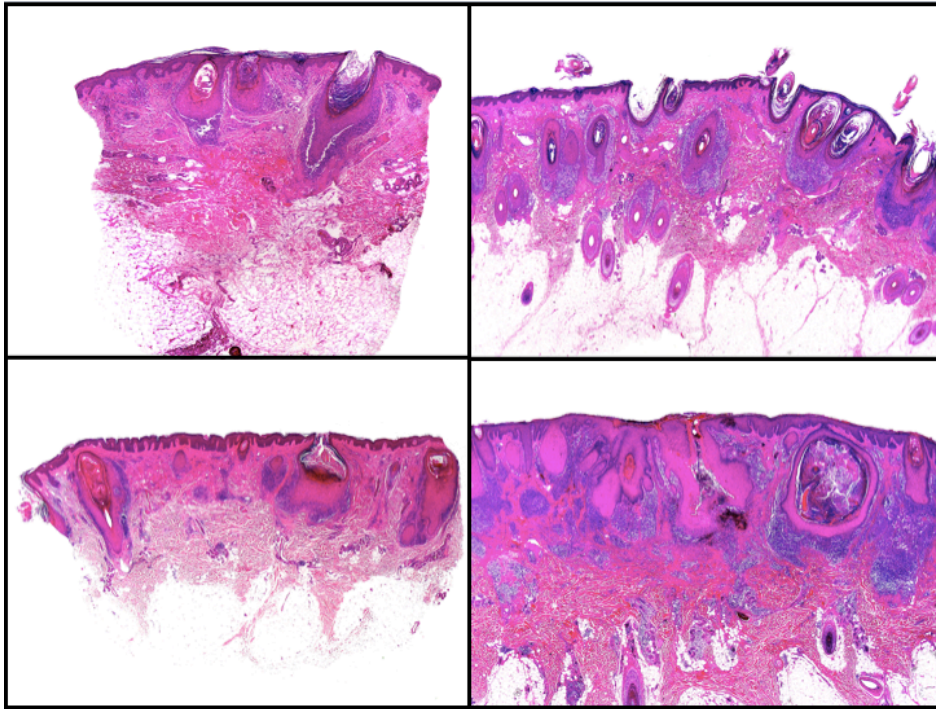


Figura 15. 4 casos de LPP en los que se observa un intenso infiltrado inflamatorio, con afectación simultánea de muchos folículos pilosos y ausencia de glándulas sebáceas a pesar de la no destrucción aún de los fps.

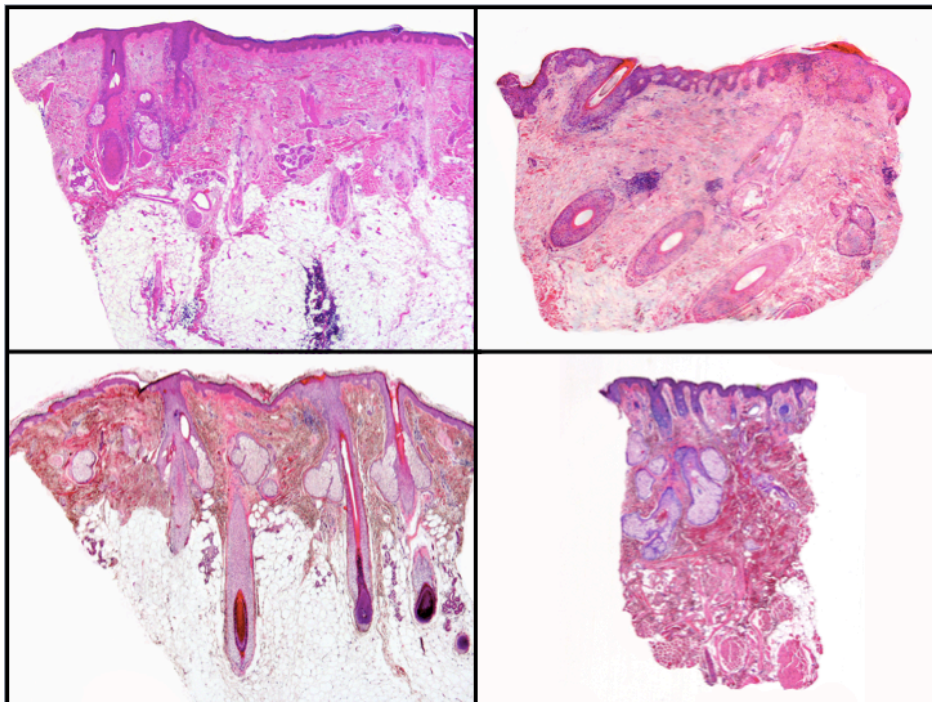


Figura 16. 4 casos de AFF en los que se observa una inflamación moderada con afectación de folículos aislados y persistencia de glándulas sebáceas pese a la desaparición de varios folículos pilosos

1.d. Hallazgos fibróticos

La fibrosis se caracteriza por la sustitución del tejido sano original por fibras colágenas y los fibroblastos que las producen. Se considera que las AC se caracterizan por un estadio final irreversible en el que se sustituye la estructura epitelial del fp sano por un tejido conectivo. Sin embargo, no en todas las AC se observa fibrosis. Por eso actualmente el término cicatricial se usa en la clasificación de las alopecias más como un término para hacer referencia al carácter permanente de la alopecia, que como un calificativo de fibrosis. En la Tabla 26 se detallan los hallazgos fibróticos en muestras de AFF y LPP de nuestro estudio.

En nuestra serie encontramos fibrosis en el 96% de las biopsias de AFF, siendo el hallazgo más frecuente la fibrosis perifolicular en el tercio superior de la dermis, con características de fibrosis lamelar concéntrica. Este hallazgo concuerda con lo descrito en estudios previos(14,37,39,48). Kolivras y cols. resaltaron en un artículo reciente que hay que tener cuidado con el diagnóstico de fibrosis lamelar concéntrica cuando se observan muy pocos folículos afectados. Esto se debe a que los fps normales poseen unas vainas de tejido conectivo perifolicular constituidas por fibras de colágeno fibrilar dispuestas concéntricamente en forma de hojas de cebolla. Estas vainas conectivas perifoliculares, que presentan su máximo espesor perifolicular alrededor del segmento inferior del fp, no deberán confundirse con fibrosis perifolicular y están constituidas por fibras con una doble orientación, tanto paralelas como perpendiculares al eje mayor del fp (62).

Poblet y cols. (73) en su estudio comparativo de AFF y LPP no observaron diferencias respecto a la fibrosis existente en ambos procesos. Sin embargo, cuando comparamos la fibrosis de nuestros casos de AFF y LPP con la serie de Tandon y cols. de LPP existen algunas diferencias que llaman la atención. En el estudio de Tandon y cols. estos autores no observaron fibrosis en un 26% de las biopsias, mientras que en nuestros 27 casos de LPP la fibrosis perifolicular estaba presente en todos los casos, así como en el 14% de las biopsias de AFF. Debido a esta gran discordancia en los hallazgos, no utilizaremos en adelante el criterio de fibrosis para comparar nuestra serie con lo descrito en la literatura. Esta discordancia es comprensible si tenemos en cuenta que, aunque existe una escala de gravedad en el LPP (74), esta escala no se

utilizó en ninguno de los estudios, no pudiendo correlacionar los resultados de la evolución del cuadro con el momento de la toma de biopsia. Tampoco está estandarizada la localización óptima para la toma de biopsia, aunque se recomienda del borde activo de las lesiones. En nuestra serie, no disponemos de fotografías mostrando exactamente la zona de donde se tomó la biopsia ni el estadio evolutivo del proceso.

Un hallazgo que puede compararse es el tipo de fibrosis observada. En nuestra serie de AFF llamaba la atención que en la mayoría de casos se observaba fibrosis lamelar concéntrica rodeando más de un fp, mientras que en el estudio de Tandon y cols. de LPP se observaba una mayor frecuencia de hialinización estromal, afectando tanto a dermis superior como inferior (64).

En nuestra opinión, la presencia de fibrosis y su grado está en relación con el estadio evolutivo del cuadro y la zona exacta de la que se toma la biopsia, ya que el grado de fibrosis varía mucho entre el borde activo de las lesiones y las zonas cicatriciales residuales. Sin embargo, en nuestra serie la fibrosis era más llamativa en biopsias de LPP, incluso en aquellos casos con múltiples folículos pilosos persistentes, lo que plantea una posible mayor agresividad de este cuadro. Consideramos que las lesiones de LPP, especialmente las parcheadas, llaman la atención clínicamente desde estadios más tempranos que un retroceso lento y asintomático de la línea de implantación, y con frecuencia estas lesiones de LPP son interpretadas erróneamente como lesiones de alopecia areata (AA). Probablemente las biopsias de LPP se realizaron en lesiones de menos tiempo de evolución que las de AFF, y aun así el grado de fibrosis perifolicular era mayor. Estos hallazgos también concuerdan con una mayor intensidad del infiltrado inflamatorio en el LPP y una desaparición más precoz de las glándulas sebáceas.

Hallazgo	Nuestra serie Número (%) N=73 AFF	Serie Tandon y Cols. Número (%) N=27 LPP(64)*	Nuestra serie Número (%) N=27 LPP
Localización de la fibrosis en dermis			
Superior	64 (88%)	25(92%)+	22 (81%)
Inferior	3 (4%)	20 (74%)+	5 (19%)
Ausente*	6 (8%)	7 (26%)+	0 (0%)
Características de la fibrosis			
Lamelar concéntrica	57 (78%)	3 (11%)	22 (81%)
Fibroplasia	8 (11%)	-	6(22%)
Fibroplasia mucinosa	2 (3%)	11 (41%)	0(0%)
Hialinización	3 (4%)	19 (70%)+	0(0%)
Tractos fibrosos			
Presencia	45 (62%)	25 (93%)	20 (74%)
Fibrovascular	42 (56%)	7 (26%)	20 (74%)
Hialinizados/mucinoso	3 (4%)	22 (81%)	0(0%)

Tabla 26. Diferencias respecto a la fibrosis en las muestras de AFF y LPP.

Notas: * Se considera la dermis superior como la asociación de dermis papilar, dermis adventicial y reticular superior.

+ En el estudio de Tandon y cols., no especifican la localización de cada uno de estos datos. Los incluimos para ofrecer una idea aproximada de los hallazgos de otro estudio pero hay que tener en cuenta que no sirven para comparación directa con nuestros datos, al poder incluir algunos de ellos más de un tipo de fibrosis de forma simultánea.

1.e. Elastosis solar

La elastosis solar se define como la degeneración basófila del colágeno en la dermis superior debido al daño cutáneo crónico producido por la radiación ultravioleta de la luz solar. Como algunos autores han postulado la elastosis solar como factor patogénico de la AFF, en nuestro estudio valoramos la elastosis solar como un factor iniciador de la degeneración inicial del fp, que podría desencadenar una respuesta inflamatoria, y que explicaría el patrón clínico de alopecia tan característico. Observamos un porcentaje elevado de casos de AFF (71%) con elastosis solar. Las pacientes incluidas en nuestro estudio de AFF eran caucásicas y residentes en España, con una edad media de 61 años, lo que equipara la elastosis solar de nuestras pacientes con la elastosis solar en la población general de nuestro entorno con esa edad media. Pese a no disponer de datos globales de la intensidad de la elastosis solar en esta población, si se conocen los hábitos de exposición solar de la misma, por lo que la elastosis solar es un hallazgo frecuente en biopsias de cualquier tipo de patología afectando a la región fronto-temporal en ese grupo de edad. Nosotros distinguimos entre elastosis solar moderada (cuando las fibras elastóticas conservan su individualidad) e intensa (cuando las fibras elásticas confluyen formando una masa homogénea en la que ya no se observa la individualidad de las fibras degeneradas). En los 14 pacientes del estudio de Tosti y cols., no observaron elastosis solar en ningún caso (14), pese a una edad media de 62 años de los pacientes de su serie. En cualquier caso, en su estudio no especifican el fototipo y/o la raza de los pacientes incluidos.

1.d. Inmunohistoquímica

Nuestro hallazgo de un infiltrado inflamatorio predominantemente constituido por linfocitos T CD8+ concuerda con lo descrito previamente en la literatura (55). El interés de este hallazgo radica en que de forma natural, las células defensoras predominantes que esperaríamos encontrar en la zona del infundíbulo, por ser la zona de mayor contacto con antígenos, son las células presentadoras de antígenos y un predominio de linfocitos T CD4 sobre el de CD8. (25)

La menor positividad para receptores de andrógenos observada en las muestras de cuero cabelludo afecto por AFF o LPP en comparación con áreas de cuero cabelludo normal, es un detalle que llama la atención. Consideramos que puede ser debido a que la mayor positividad se observa en glándulas sebáceas, y estas están disminuidas en los procesos de alopecia. Se requeriría un estudio más cuantitativo de este tipo de receptores para poder valorar la relación causal entre la AFF y estos últimos.

Como ya se había descrito en la literatura previa, los estudios IHQ tampoco nos permiten establecer un diagnóstico diferencial entre AFF y LPP.

2. Comparación entre AFF y LPP, y las controversias en la clasificación de la NAHRS

Ya hemos comentado como la clasificación de las alopecias ha generado grandes controversias. Hay que tener en cuenta que la definición de alopecia cicatricial es diferente desde el punto de vista clínico e histopatológico. En nuestro estudio, nosotros utilizamos los términos cicatricial y no cicatricial como sinónimos de permanente o no permanente, refiriéndonos por tanto a si existe o no la posibilidad de revertir la alopecia. Este es el criterio inicial donde esta clasificación comienza a ser imprecisa, ya que desde el punto de vista histopatológico una cicatriz representa el estadio final de una fibrosis reparativa que conlleva la destrucción del tejido previamente existente (63). Esta nomenclatura de la clasificación es por tanto imprecisa, sobre todo cuando hablamos de estadios finales de algunas alopecias “no cicatriciales”, como la alopecia androgenética o por tracción. En ambos procesos existe inicialmente una reversibilidad relativa, pero a largo plazo pueden presentar pérdida definitiva de fps, con la formación de tractos fibrosos verticales, que pueden considerarse histopatológicamente como expresión de fibrosis (62). Pese a esto, clásicamente estas dos alopecias se incluyen en el grupo de las no cicatriciales.

La clasificación de las alopecias atendiendo al tipo de infiltrado inflamatorio predominante en la biopsia puede ser también de ayuda para establecer una clasificación histopatológica. Esta clasificación, sin embargo, no se asocia en la mayoría de los casos con unas manifestaciones clínicas características ni unos mecanismos etiopatogénicos bien definidos o comunes (75). Otro problema de las clasificaciones aceptadas actualmente, principalmente la de la NAHRS, es que al clasificar las alopecias en función de la naturaleza del infiltrado se están agrupando procesos patológicos que son clínicamente muy diferentes. Por ejemplo, se clasifican dentro del mismo grupo alopecias con histopatología similar, pero que clínicamente son muy diferentes, como es el caso del LPP y AFF, mientras que otras alopecias también similares histopatológicamente, pero diferentes clínicamente, aparecen en

grupos separados, como es el caso de la alopecia centrífuga cicatricial y la folliculitis decalvante (62).

Nuestro estudio no es el primero que pone en tela de juicio la consideración de la AFF como una variante de LPP. Nosotros consideramos que se trata de dos entidades independientes con un mismo patrón histopatológico de respuesta inflamatoria. Como hemos ido viendo a lo largo de este trabajo, la AFF y el LPP son dos patologías con una presentación clínica muy diferente, aunque muestren unos hallazgos histopatológicos prácticamente superponibles, excepto por pequeños detalles. Desde el punto de vista clínico, las diferencias más importantes entre estos dos procesos son:

1. El patrón de presentación tan característico respecto a las áreas cutáneas preferentemente afectadas.
2. La escasa frecuencia de una asociación de la AFF con un cuadro de LPP multifocal clásico, o de LP cutáneo o mucoso. Mientras que en los pacientes con LPP multifocal se pueden observar lesiones de LP cutáneo o mucoso hasta en el 50% de los pacientes, estas lesiones son poco frecuentes en los pacientes con AFF (11,39,76).
3. Los datos epidemiológicos, con predominio claro de la AFF en mujeres y un aumento de su prevalencia con la edad, mientras que el LPP no tiene predilección por sexo y su distribución etaria es mucho más amplia (75).
4. Diferente respuesta a tratamientos: Aunque ambos procesos son cuadros inflamatorios que responden al tratamiento antiinflamatorio, al menos parcialmente, se ha observado que la AFF responde mejor a los fármacos antiandrógenos que a los antiinflamatorios (8).

En resumen, en vista de los resultados de nuestro estudio, podemos decir que los hallazgos histopatológicos diferenciadores entre AFF y LPP que son útiles para comprender la diferente presentación clínica y la distinta respuesta al tratamiento son los que aparecen detallados en la tabla 28.

1	Afectación primaria y primordial de folículos vellosos (desaparición en regiones andrógeno dependientes o cercanas a la cara donde se esperaría encontrar un mayor número de los mismos)
2	Afectación y destrucción tardía de glándulas sebáceas (persistencia de las mismas en cuadros ya evolucionados)
3	Infiltrado inflamatorio leve o moderado
4	Presencia de eosinófilos

Tabla 28. Hallazgos histopatológicos cuya presencia puede inclinar la balanza hacia el diagnóstico de AFF (cuando se compara con cuadro de LPP)

De manera similar a lo que observamos clínicamente, estas diferencias histopatológicas establecen varios conceptos importantes:

1- Afectación preferente de folículos vellosos.

Esto explicaría la distribución tan característica con afectación preferente en la línea de implantación del cuero cabelludo, así como la afectación de otras áreas corporales, como la cara y los brazos. También explicaría la respuesta estabilizadora que se obtiene en muchos casos mediante el tratamiento con fármacos antiandrógenos en las lesiones de cuero cabelludo de estas pacientes (8); y como el tratamiento antiandrógeno evita la miniaturización progresiva, disminuyendo el número de fps inicialmente afectos.

Esta afectación principal de fp vellosos nos permite descartar la asociación etiopatogénica con alopecia por tracción, a pesar de la localización de las lesiones, ya que como hemos visto la AT afecta a los fps terminales, y se asocia con datos de lesión traumática de los folículos, algo que tampoco se observa en AFF.

2- Infiltrado inflamatorio leve o moderado (menor intensidad que en el LPP) así como destrucción más tardía de las glándulas sebáceas.

- Explicaría la evolución lentamente progresiva de este cuadro (en comparación con cuadros generalmente más agresivos de LPP clásico).

- Podría ser la explicación de la menor respuesta a tratamientos antiinflamatorios agresivos (como corticoesteroides tópicos y sistémicos) de la AAF en comparación con LPP. (77)

3- Presencia de eosinófilos en el infiltrado, incluso cuando este es leve

- Nos obliga a considerar cuadros alérgicos o de hipersensibilidad a parásitos o sustancias en la búsqueda de una explicación etiopatogénica.

Basándonos en estas diferencias, tanto clínicas como histopatológicas, consideramos que lo más probable es que la AAF y el LPP sean dos entidades diferentes con un patrón histopatológico de reacción inflamatoria liquenoide muy similar. Por lo tanto, para un diagnóstico certero del proceso se requiere una buena correlación clínico-patológica.

El hecho de que resulte imposible diferenciar estos dos procesos basándose sólo en los hallazgos histopatológicos, no es una razón suficiente para considerarlos la misma entidad. Además, existen otros cuadros solapables. Así, por ejemplo, otras alopecias como la AAG, pueden mostrar también un patrón de foliculitis liquenoide (78). Considerando cuadros fuera del ámbito de la tricología, pero con patrones inflamatorios similares, observamos que lo mismo sucede con el patrón histopatológico de dermatitis liquenoides con afectación epidérmica, que puede observarse en procesos tan dispares como el liquen plano, la queratosis liquenoide solitaria, algunas erupciones medicamentosas, el lupus eritematoso o la reacción injerto contra huésped, por citar solo algunas de estas dermatosis. Pese a su presentación histopatológica similar, estas entidades poseen una etiopatogenia, presentación clínica, pronóstico y más importante si cabe, tratamiento muy dispar con lo cual no pueden considerarse equivalentes.

3. Comparación con otras alopecias

Consideramos que analizar las diferencias y similitudes histopatológicas entre la AFF y otros tipos de alopecia puede ser útil también para valorar posibles mecanismos etiopatogénicas. En este análisis comparativo, sólo incluiremos aquellas alopecias que por su presentación clínica o histopatológica muestran similitudes con la AFF.

3.a. Alopecia fibrosante con patrón androgenético

En el año 2000, Zinkernagel y cols. describieron un cuadro caracterizado clínicamente por la pérdida irreversible de cabello en cuero cabelludo con patrón de distribución muy similar al de la AAG, pero con una progresión mucho más rápida que la AAG clásica y denominaron a este proceso alopecia en patrón de distribución (34). En este artículo, si bien describen claramente como el área de afectación es la equivalente al área andrógeno-dependiente afecta por la AAG, no lo incluyen en el nombre. Como ya establecimos en la introducción, la consideramos en este trabajo bajo el nombre de alopecia fibrosante de patrón androgenético. Desde el punto de vista histopatológico, la AFPA presenta también características superponibles al LPP, aunque no existen aún publicaciones de series amplias de casos de AFPA y la existencia o no de la AFPA como entidad independiente sigue siendo controvertida. El proceso se inicia con una miniaturización folicular similar a la de las alopecias de patrón androgenético, pero acaba como una alopecia cicatricial. Desde el punto de vista clínico, la miniaturización folicular se acompaña siempre de eritema perifolicular y de hiperqueratosis folicular en más de la mitad de los casos, hallazgos muy similares a los del LPP o la AFF (79).

Estos pacientes con AFPA parecen mejorar con tratamiento antiandrogénico, lo que apoya el papel etiopatogénico de los andrógenos induciendo la miniaturización folicular, y esta miniaturización desenmascararía un autoantígeno desconocido en el fp (14). Esta es también una de las hipótesis etiopatogénicas que se ha postulado en la AFF. En la AFPA la afectación selectiva de las regiones andrógeno dependientes es mucho más evidente que en la AFF, ya que no aparece en pacientes sin AAG ni afecta

concomitantemente a otras zonas no andrógeno dependientes, como es el caso de la afectación asociada de los fp vellosos de brazos y piernas en la AFF. Esta entidad probablemente está infradiagnosticada y son necesarios estudios de series amplias para poder establecer con seguridad su carácter de entidad independiente y diferente de la AFF y el LPP.

Desde el punto de vista histopatológico, la AFPA se caracteriza también por tratarse de una dermatitis de la interfase tipo degeneración vacuolar que afecta a la región más superficial del fp, con un infiltrado linfocitario perifolicular que evoluciona hacia la fibrosis perifolicular (62). Sin embargo, parece ser que la AFPA afecta en igual proporción a fps vellosos y terminales (79), en claro contraste con la AFF que muestra especial predilección por los fps vellosos.

3.b. Alopecia por tracción

La AT es un tipo de ANC (aunque en su evolución si puede llegar a ser permanente) causada por una tracción mecánica externa que de forma crónica que va dañando los fps. Aunque se trata de una alopecia no cicatricial, a veces plantea el diagnóstico diferencial con la AFF ya que frecuentemente la zona afectada por la AT es también la región fronto-temporal del cuero cabelludo.

La causa más frecuente de AT es el abuso de técnicas de peinado que conllevan una excesiva tracción de los tallos pilosos, como recogidos muy tensos o cintas elásticas de recogida del pelo de forma mantenida (63). El resultado es una pérdida de tallos pilosos en aquellas zonas que se encuentran a mayor tensión, pudiendo ocasionar con el tiempo una retracción de la línea de implantación capilar, que puede confundirse clínicamente con una AFF inicial. En otras ocasiones lo que se observa es un ensanchamiento de las líneas de separación de los tallos pilosos asociando a una pérdida progresiva y centrífuga de los mismos, pudiendo entonces confundirse con una ACCC o bien con una alopecia fibrosante en patrón androgenético.

Aunque las características clínicas de la AT son muy típicas, los hallazgos histopatológicos no están tan bien definidos. Se observa un cuadro de alopecia que en general presenta características de traumatismo del folículo piloso, con hallazgos de tricomalacia o incontinencia pigmenti y con escasa respuesta inflamatoria (80). Por lo

tanto, el diagnóstico diferencial histopatológico con la AFF inicial suele ser sencillo, ya que estas lesiones de AFF presentan un patrón histopatológico de folliculitis liquenoide. Este diagnóstico diferencial histopatológico no es tan sencillo en lesiones más evolucionadas, ya que una AT crónica muestra un patrón de AC, con múltiples estelas fibrovasculares reemplazando los folículos pilosos dañados. En este sentido, Ackerman y Gibbons, consideran que la CCCA es en realidad un estadio final de una alopecia por tracción (81). En esta fase cicatricial el hallazgo histopatológico más útil para el diagnóstico diferencial es la afectación preferente de fps vellosos en la AFF, respetando incluso en casos avanzados algún folículo terminal, mientras que la AT afecta fundamentalmente a fps terminales, respetando los fps vellosos, que no están sometidos a tracción. La ausencia de infiltrado inflamatorio y los fps vellosos respetados son hallazgos que militan en contra de la idea de considerar AFF como un estadio final de AT.

3.c. Alopecia cicatricial centrífuga

La ACC se define clínicamente por una pérdida de tallos pilosos en cuero cabelludo que se inicia en la zona del vertex y progresa de forma centrífuga (34). Este tipo de alopecia afecta preferentemente a mujeres de raza afroamericana (82). En la actualidad se considera que la ACC es un término que agrupa entidades que han sido descritas como entidades independientes, como son el síndrome de degeneración folicular, la pseudopelada de afroamericanos y la pseudopelada elíptica central en caucásicos (63). Para aumentar la controversia respecto a esta entidad, Gibbons y Ackerman consideran la ACC como el estadio final de una alopecia por tracción (81).

Clásicamente se consideraba que la ACC estaba ocasionada por algunas prácticas estéticas agresivas, como el desrizado, planchado o peinados tirantes, que usan más a menudo los pacientes de raza negra debido a las características de rizado natural de su pelo. Sin embargo, esta idea se ha desechado tras la realización de estudios epidemiológicos rigurosos que no han demostrado una clara relación de la ACC con estas prácticas (83,84). En otros estudios se ha relacionado la ACC con la alopecia por tracción, el acné y alteraciones hormonales (85).

Aunque la etiopatogenia es desconocida, se ha postulado que la ACC es el resultado de una degeneración precoz de la vaina radicular interna que permite que el tallo piloso lesione la vaina radicular externa iniciando una cadena de alteraciones histopatológicas que finalizan con un proceso de cicatrización (86). Estos hallazgos no se observan en casos de LPP (87) y tampoco se han descrito en la literatura ni nosotros los hemos observado en la AFF. Sin embargo, algunos autores consideran que estas características histopatológicas descritas en la ACC son más un artefacto de los cortes que un hallazgo real (62).

La ACC afecta preferentemente a fps terminales, lo que determina una disminución en la relación fps terminales/fps vellosos (88), en contraposición a nuestros hallazgos en AFF, cuyas biopsias muestran un claro predominio de los fps terminales por desaparición de los fps vellosos.

Desde el punto de vista histopatológico, la ACC muestra un infiltrado linfocitario perifolicular alrededor del segmento superior del fp (infundíbulo e istmo), y en ocasiones también perivascular, pero raramente el infiltrado se extiende al segmento profundo del folículo y nunca al tejido celular subcutáneo, de manera similar a lo que se observa tanto en el LPP como en la AFF. Como hallazgo más característico se observa un adelgazamiento asimétrico de la pared folicular que desplaza de manera significativa el tallo piloso a una situación excéntrica, haciéndolo más susceptible a los traumatismos y a la inflamación (88,89). El infiltrado inflamatorio afecta y daña la VRE, con una destrucción progresiva del fp. En nuestra serie de AFF, no hemos observado tallos excéntricos y rotos. Como otras alopecias cicatriciales, las lesiones de larga evolución de ACC se caracterizan por la sustitución de los folículos pilosos por columnas verticales de fibrosis.

Debido a la frecuente presencia de tallos pilosos rotos en las lesiones de ACC, incluso en áreas aún sin inflamación, algunos autores consideran que la tracción o el daño externo puede ser el desencadenante de este cuadro (88), aunque esta teoría patogénica no está confirmada. Otros autores, consideran que la ACC puede ser una variante del LPP con distribución peculiar, afectando al vértex y desencadenada por técnicas agresivas de peinado(62). Sea como fuere, esta afectación con su característica progresión centrífuga es exactamente la inversa de la forma de

progresar la AFF. La afectación predominante de fps terminales y la presencia de hallazgos de lesión directa y crónica del folículo piloso en la ACC van en contra de que la ACC y la AFF sean dos variantes del mismo proceso patológico, aunque ambos procesos muestren un patrón histopatológico común de foliculitis liquenoide.

3.d. Lupus eritematoso cutáneo crónico

El lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) es una patología más frecuente en mujeres de raza blanca y afroamericana (90,91). Puede afectar a pacientes de cualquier edad, pero lo más frecuente es que el proceso se desarrolle entre los 20 y 40 años (91). Clínicamente se caracteriza por la aparición de lesiones solitarias o múltiples en áreas fotoexpuestas, incluido el cuero cabelludo (92). Las lesiones consisten en placas eritematosas infiltradas y descamativas, redondeadas u ovaladas, que muestran atrofia superficial, tapones queratósicos foliculares y alteraciones de la pigmentación (92).

Desde el punto de vista clínico e histopatológico, el diagnóstico diferencial que plantea más dificultades es la distinción entre el LECC y el LPP, pero diferenciar LECC y AFF suele ser sencillo, debido a la presentación clínica tan característica de esta última. No obstante, se han descrito varios casos en los que la AFF coexistía con LECC en el mismo paciente (52). Histopatológicamente el diagnóstico diferencial entre LPP y LECC es sencillo en lesiones activas. Aunque el LECC afecte al cuero cabelludo no presenta un patrón de foliculitis liquenoide, ya que no existen descripciones de LECC afectando solo a los fps, y el proceso es una dermatitis de la interfase que afecta tanto a los fps como la epidermis interfolicular. En contraste con las lesiones de LPP y AFF, las lesiones de LECC suelen mostrar atrofia epidérmica y no suelen mostrar hipergranulosis. La capa córnea también es distinta en el LPP y el LECC, ya que la esta capa es característicamente ortoqueratósica en el LPP y suele ser paraqueratósica en el LECC. Otros hallazgos adicionales que pueden ayudar en este diagnóstico diferencial histopatológico incluyen el engrosamiento de la membrana basal de la unión dermo-epidérmica y de la lámina vítrea rodeando los fps en el LECC, la diferente composición de los cuerpos hialinos o cuerpos de Civatte, que contienen citoqueratinas en LPP ya que derivan de queratinocitos necróticos, mientras que en

el LECC son agregados de membrana basal positivos para colágeno IV (3), los depósitos intersticiales de mucina entre los haces de colágeno de la dermis en el LECC, que no se observan en el LPP ni en la AFF (aunque conviene recordar que la dermis del cuero cabelludo normal contiene más mucina intersticial que la dermis de otras áreas corporales [14]), y la presencia de pequeños agregados de células dendríticas plasmocitoides CD123-positivas en el LECC que no están presentes en el LPP ni en la AFF (93), y los hallazgos de inmunofluorescencia directa, que suelen mostrar un depósito lineal de IgG a lo largo de la unión dermo-epidérmica en el LECC, mientras que en el LPP y en la AFF solo se observan depósitos globulares de IgG o IgM en los cuerpos de Civatte (49).

4. Discusión de los resultados del análisis de hormonas sexuales

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación y sólo puede establecerse este diagnóstico tras 12 meses de amenorrea que no pueda explicarse por ninguna otra causa. La edad media de menopausia establecida varía de forma considerable entre países e incluso entre grupos étnicos. En el grupo de mujeres españolas, se ha encontrado que la edad media de la menopausia es de 51.7 años (94). Analíticamente, la depleción de folículos ováricos de la menopausia se acompaña de una elevación de FSH asociada a hipoestrogenemia. Con una duración variable, el último periodo menstrual previo a la menopausia se denomina perimenopausia y se caracteriza por irregularidades en el ciclo menstrual, asociado a fluctuaciones en las concentraciones séricas de FSH y estradiol (95).

Kossard describió inicialmente la AFF únicamente en mujeres postmenopáusicas (2), pero como ya hemos señalado anteriormente la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado de forma drástica en los últimos años, apareciendo también en otros grupos poblacionales y de forma cada vez más frecuente en mujeres premenopáusicas (7,8,39,41,46,48,50,51,96–98). Estos hallazgos epidemiológicos ponen en tela de juicio las teorías etiopatogénicas hormonales inicialmente propuestas en la AFF. En su artículo inicial, Kossard señaló que, aunque no había encontrado alteraciones hormonales en sus pacientes y no se observaba mejoría tras la administración de tratamientos hormonales sustitutivos, los cambios que tienen lugar en los folículos pilosos durante la menopausia podrían ser la base para la aparición de esta alopecia (5). Esta idea original se ha venido repitiendo en la literatura sin una base científica sólida en la que apoyarse y, de hecho, ha tenido un impacto directo sobre el tipo de tratamiento que se ha utilizado para tratar de controlarla.

Para poder analizar mejor los resultados de nuestro estudio, hemos considerado como normalidad de las hormonas sexuales la que existe en mujeres fértiles, con predominio de LH y estrógenos sobre la FSH. Estos niveles se ven alterados con el inicio de la menopausia o perimenopausia, con un desbalance debido al predominio de la FSH y los andrógenos sobre la LH y los estrógenos.

Si analizamos cada hormona por separado, 3 de los 35 pacientes (9%) en los que pudo determinarse la FSH presentaban niveles ligeramente elevados de esta hormona asociados a hipoestrogenemia (pacientes 6, 10 y 24). Si revisamos los estadios del “workshop” sobre el envejecimiento reproductivo (STRAW staging system) (99), estas tres pacientes deberían ser consideradas en una situación de perimenopausia, ya que la duración mínima de la amenorrea permanente para establecer el diagnóstico de menopausia no se había alcanzado aún. Una paciente (paciente 9) presentaba niveles bajos de estrógenos asociados a niveles de testosterona que se encontraban en el límite alto de la normalidad, y debido a su edad de 51 años, también se consideró que probablemente se encontraba ya en un estadio de perimenopausia. De los 38 pacientes en los que se disponía de los niveles de LH, 5 pacientes (pacientes 21, 23, 24, 26 y 39) presentaban unos niveles de LH ligeramente elevados, asociados a niveles de estradiol dentro del rango normal o ligeramente elevados, y estas pacientes no presentaban ninguna otra alteración en las determinaciones de hormonas sexuales. En nuestra opinión, esto probablemente significa que o bien las determinaciones hormonales se llevaron a cabo entre el 6º y 10º día después de la menstruación, en lugar de entre el 1º y el 5º postmenstruación como es lo correcto, o bien presentaban unos ciclos menstruales más cortos de lo normal y esta segunda fase se había adelantado. En cualquier caso, es importante señalar que esta situación no modifica nuestra interpretación de los resultados, ya que con estos niveles de hormonas sexuales no hay ninguna duda de que estas pacientes eran premenopáusicas. Finalmente, solo una paciente presentaba niveles ligeramente elevados de androstendiona, con una alteración tan mínima que no se consideró significativa.

Por lo tanto, de las 43 pacientes incluidas, 39 (91%) eran mujeres premenopáusicas con niveles de hormonas sexuales normales, y 4 (9%) se podían considerar premenopáusicas con niveles hormonales alterados. Ninguna de las pacientes presentaba alteraciones analíticas concordantes con la menopausia. Como puede observarse en la Tabla 22, cuando no se tenían en cuenta las pacientes que hemos considerado dentro de la perimenopausia, la normalidad hormonal era aún más prevalente.

Las alteraciones hormonales más frecuentemente encontradas en nuestras pacientes eran la elevación de la LH y el estradiol, que como hemos indicado pueden considerarse normales dentro de la variabilidad del ciclo menstrual durante la edad fértil. La

hiperprolactinemia también se detectó en 4 pacientes (10%), sin observarse ninguna otra alteración hormonal asociada. Esta sutil elevación en los niveles de prolactina se encontró en pacientes sanas sin amenorrea y que no tomaban ningún medicamento, y por lo que puede representar una elevación fisiológica relacionada con alguna situación de estrés (100). No hemos encontrado descripciones previas de hiperprolactinemia en pacientes con AFF, y sólo en contadas ocasiones se ha incluido el estudio de la prolactina en los estudios hormonales de pacientes con AFF, detectándose niveles normales en los pocos casos estudiados (46). Una elevación importante en los niveles de prolactina podría ocasionar la alteración de la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y con ello amenorrea e infertilidad (100). Sin embargo, los niveles de LH y FSH no se encontraban alterados en estas cuatro pacientes de nuestro estudio con hiperprolactinemia, lo que demuestra que no se había alcanzado esta situación. De hecho, una de las pacientes incluso presentaba niveles elevados de progesterona lo que demostraba que la secreción y función de la LH no estaban alteradas.

Aunque la patogenia exacta de la AFF sigue siendo desconocida, la hipótesis hormonal sigue siendo considerada como posible en la mayoría de revisiones terapéuticas de la misma (8,14,39,50,51,77,97,101,102). Se considera que los tratamientos de naturaleza hormonal son efectivos, aunque es difícil comparar las tasas de respuesta de los diferentes tratamientos utilizados en la AFF, ya que no existen ensayos controlados y es bien conocido que esta alopecia puede presentar una estabilización espontánea (5,46,103). Rácz y cols. publicaron una revisión sistemática sobre AFF en 2013 (77), y encontraron que el tratamiento basado en fármacos antiandrogénicos, como el finasteride o dutasteride, había demostrado ser el más efectivo, cuando se asociaba a inyecciones intralesionales de corticoides. Es curioso que cuando se comparaba la respuesta a medicamentos inmunosupresores entre pacientes con LPP y AFF se observaba una mejor respuesta en los primeros, pese a que como hemos visto parece que ambas entidades muestran el mismo tipo de infiltrado inflamatorio de células T a nivel histopatológico. Estos autores, por tanto, propusieron que algún tipo de desbalance o desequilibrio hormonal podría ser la base de esta respuesta diferente. Moreno-Ramírez y cols. (46) también valoraron la diferente respuesta a distintos tratamientos en la AFF y concluyeron que los mejores resultados se obtenían al administrar inyecciones intralesionales de corticoides en pacientes con un

infiltrado inflamatorio intenso en el estudio histopatológico. También observaron que la mejor respuesta al tratamiento con antiandrógenos se obtenía cuando la AFF se asociaba clínicamente a una alopecia androgenética, y en estos pacientes observaron que el tratamiento mejoraba la densidad capilar pero no modificaba el área afecta por la AFF. En este sentido, es importante recordar que, por tratarse de una alopecia cicatricial, la mayoría de tratamientos que estamos valorando se consideran eficaces cuando frenan la progresión de la enfermedad, pero no consiguen que reaparezcan tallos pilosos en las zonas donde ya se han perdido.

En el 2014 se realizó el estudio de la mayor cohorte de pacientes con AFF descrita hasta la fecha (8), y se observó que la terapia antiandrogénica era la más efectiva, seguido de las inyecciones intralesionales de corticoides. El porcentaje de pacientes con AGA de esta cohorte de pacientes era elevado.

Los datos que hemos recopilado en este estudio sugieren que los niveles séricos de hormonas sexuales probablemente no están directamente relacionados con el desarrollo de AFF, pero tampoco excluyen la posibilidad de que alteraciones hormonales locales puedan estar involucradas en su patogenia. Esto ya fue sugerido por Tosti y cols. (14), quienes postularon que aunque en los pacientes con AFF las hormonas séricas se encuentran dentro del rango de la normalidad, es posible que localmente exista un cuadro clínico equivalente a un exceso hormonal, como sucede en otras alopecias como la alopecia androgenética, en la que se considera que el trastorno resulta de una hipersensibilidad o respuesta alterada por parte del fp a niveles hormonales normales. Esto también podría explicar la falta de respuesta a las terapias hormonales sustitutivas en pacientes postmenopáusicas con AFF (2,39). Por tanto, es posible que la idea originalmente propuesta por Kossard sea correcta y que alguna alteración hormonal local asociada a la menopausia puede modificar el folículo piloso y desencadenar la inflamación. Nosotros no consideramos que sea la menopausia en sí misma la responsable, sino que más bien existe alguna alteración hormonal, hasta la fecha no identificada, en el microambiente que rodea al fp afectado por AFF. Apoyando esta teoría de la asociación entre hipersensibilidad hormonal local y su efecto sobre los fps, los estrógenos han demostrado jugar un papel importante en la regulación del ciclo del folículo piloso (104) y, por tanto, las alteraciones hormonales locales pueden considerarse un desencadenante de la respuesta inflamatoria que puede aparecer rodeando el folículo

piloso tanto en la alopecia androgenética como en la AFF. Las descripciones anecdóticas de pacientes con AFF y ooforectomía lateral (37), cáncer de mama tratado con tamoxifeno (39), y otras situaciones de hiperestrogenismo también apoyan esta posibilidad. En la serie por Vañó-Galván y cols. de 2014 (8), se observó que la menopausia precoz y la histerectomía eran más prevalentes entre pacientes con AFF (14%) que en la población general (6%), datos que también son consistentes con estudios previos (14,41). Todos estos hallazgos sugieren que debe de existir algún factor hormonal que esté jugando un papel en la etiopatogenia de la AFF.

Como ya hemos señalado, la prevalencia general de AFF está creciendo de forma exponencial, aunque las descripciones en mujeres premenopáusicas siguen siendo mucho menos frecuentes. Es posible que esta mayor prevalencia en mujeres postmenopáusicas se deba a un retraso en el diagnóstico, que en los distintos estudios epidemiológicos varía entre 1-18 años (61) y este retraso puede deberse a la lenta progresión de la patología, a la escasez de sintomatología acompañante (8), o a que muchas pacientes consideran el proceso como una simple alteración cosmética.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Diferencias histopatológicas entre AFF y LPP

1. La afectación predominante de folículos pilosos vellosos es más llamativa en cuadros de AFF.
2. La afectación de las glándulas sebáceas en los cuadros de AFF es más tardía y menos intensa que en los de LPP.
3. La intensidad del infiltrado inflamatorio es menor en los cuadros de AFF que en el LPP.
4. La presencia de eosinófilos en el infiltrado de la AFF constituye un hallazgo frecuente.
5. La presencia de una queratina tricolémica típica del istmo en el infundíbulo folicular se observa con mayor frecuencia en la AFF que en el LPP.
6. La presencia de fibrosis difusa en dermis es más frecuente en el LPP que en la AFF.
7. Las diferencias histopatológicas observadas entre la AFF y el LPP permiten establecer una correlación con la clínica y con la respuesta al tratamiento, pero no permiten realizar un diagnóstico diferencial histopatológico entre estos procesos sin la ayuda de datos clínicos.
8. Las evidentes diferencias clínicas y las sutiles diferencias histopatológicas nos llevan a considerar a estos dos procesos como dos entidades independientes que comparten un mismo patrón inflamatorio.

2. Asociación de alteraciones hormonales sistémicas con AFF

9. No se observaron alteraciones en los niveles de hormonas sexuales en sangre pacientes premenopáusicas con AFF.
10. Los niveles de hormonas sexuales en sangre no se relacionan de forma directa con la fisiopatología de la AFF.

Limitaciones

Los resultados de este trabajo de investigación deben ser considerados teniendo en cuenta algunas limitaciones que se enumeran a continuación:

- El diseño retrospectivo podría ocasionar un sesgo de descripción según mejoraba el conocimiento de estos cuadros con los años.
- El número de muestras podría considerarse un sesgo al ser escasas, sin embargo, es el mayor estudio hasta el momento de muestras histopatológicas de AFF y el que mayor número de muestras compara con LPP.
- El diseño retrospectivo de nuestro estudio en algunos casos nos impide correlacionar los hallazgos histopatológicos con la intensidad del cuadro en el momento del diagnóstico, la velocidad de progresión y la respuesta específica a tratamientos.
- La ausencia de cortes horizontales en todos los casos nos obliga a eliminarlos del estudio para asegurar que se realizan con las mismas condiciones en todos los casos. Esto dificulta la revisión de algunos detalles como el estadio en el ciclo folicular en el que se encuentran los folículos, así como un correcto conteo de fp.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

1. Hadshiew I, Foitzik K, Arck P. Burden of hair loss: Stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2004;123:455–7.
2. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130:770–4.
3. Trüeb R. A comment on frontal fibrosing alopecia (Axel Munthe's Syndrome). *Int J Trichology*. 2016;4:203–105.
4. Feldmann R, Harms M, Saurat J. Postmenopausale frontale fibrosierende alopezie. *Hautartz*. 1996;47:533–6.
5. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(1):59–66.
6. Mehregan D, Van Hale H, Muller S. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:935–42.
7. Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK. Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol*. 2002;43(1):65–7.
8. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Garnacho-Saucedo G, et al. Frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):670–8.
9. López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Ormaechea N, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Facial lesions in frontal fibrosing alopecia (FFA): Clinicopathological features in a series of 12 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):987.e1-987.e6.
10. Miteva M, Camacho I, Romanelli P, Tosti A. Acute hair loss on the limbs in frontal fibrosing alopecia: a clinicopathological study of two cases. *Br J Dermatol*. 2010;163:426–8.
11. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: A clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1296–300.
12. Pinkus F. The development of the integument. *Manual of human embriology* Keibell and Malls ed. 1910. p. 1–378.

13. Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. Disorders of the Hair and Nails in Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 2008. p. 793–749.
14. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M, Misciali C. Frontal fibrosing alopecia in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):55–60.
15. Krause K, Foitzik K. Biology of the Hair Follicle: The Basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:2–10.
16. Mou C, Jackson B, Schneider P, Overbeek P, Headon D. Generation of the primary hair follicle pattern. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:9075–80.
17. Laurikkala J, Pispa J, Jung H. Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar. *Development*. 2002;129:2541–53.
18. Durmowicz M, Cui C. The EDA gene is a target of, but does not regulate Wnt signaling. *Gene*. 2002;285:203–11.
19. Rishikaysh P, Dev K, Diaz D, Qureshi W, Filip S, Mokry J. Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):1647–70.
20. Mecklenburg L, Nakamura M, Sundberg J, Paus R. The nude mouse skin phenotype: The role of Foxn1 in hair follicle development and cycling. *Exp Mol Pathol*. 2001;71:171–8.
21. Bernárdez C, Molina-Ruiz A, Requena L. Histologic Features of Alopecias: Part II: Scarring Alopecias. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):260–70.
22. Eichmüller S, van der Veen C, Moll I, Hermes B, Hofmann U, Müller-Röver S, et al. Clusters of perifollicular macrophages in normal murine skin: Physiological degeneration of selected hair follicles by programmed organ deletion. *J Histochem Cytochem*. 1998;46(3):361–70.
23. Sperling L, Cowper SE, Knopp EA. Normal Hair anatomy and architecture. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations* Second edition. 2012. p. 5–16.
24. Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli H, Stokes N, et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell*. 2009;4:155–69.
25. Paus R, Nickoloff B, Ito T. A 'hairy'privilege. *Trends Immunol*. 2005;26:32–40.
26. Ito T, Ito N, Saato M, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff B, et al. Maintenance

- of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1196–206.
27. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):609–15.
 28. Kobayashi K, Rochat A, Barrandon Y. Segregation of keratinocyte colony-forming cells in the bulge of the rat vibrissa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:7391–5.
 29. Morris R, Potten C. Highly persistent label-retaining cells in the hair follicles of mice and their fate following induction of anagen. *J Invest Dermatol.* 1999;112:470–5.
 30. Conrad F, Paus R. The role of estrogens in hair biology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2:412–23.
 31. Sperling LC. Classification of hair disease. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations* Second edition. 2012. p. 26–7.
 32. Sperling L, Solomon A, Whiting D. A new look at scarring alopecia. *Arch Dermatol.* 2000;136:235–42.
 33. Olsen E, Bergfeld W, Cotsarelis G, Price V, Shapiro J, Sinclair R, et al. Update on cicatricial alopecia. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;(8):18–9.
 34. Olsen E, Bergfeld W, Cotsarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):103–10.
 35. Berliner JG, McCalmont TH, Price VH, Berger TG. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):e26–7.
 36. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1081–99.
 37. Poblet E, Jiménez F, Pascual A, Piqué E. Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: A clinicopathological study. *Int J Dermatol.* 2006;45(4):375–80.

38. Harries MJ, Meyer K, Chaudhry I, E Kloepper J, Poblet E, Griffiths CEM, et al. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013;231(2):236–47.
39. Banka N, Mubki T, Bunagan MJK, McElwee K, Shapiro J. Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2014;53:1324–30.
40. Danesh M, Murase JE. Increasing utility of finasteride for frontal fibrosing alopecia. *J Am Dermatology.* 2015;72(6):e157.
41. Dlova N, Goh CL, Tosti a. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):220–2.
42. Junqueira Ribeiro Pereira A, Vincenzi C, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia in two sisters. *Br J Dermatol.* 2010;162:1154–5.
43. Miteva M, Aber C, Torres F, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol.* 2011;165:445–7.
44. Karnik P, Tekeste Z, McCormick T, Gilliam A, Price V, Cooper K, et al. Hair Follicle Stem Cell-Specific PPAR γ Deletion Causes Scarring Alopecia. *J Invest Dermatol.* 2009;129(5):1243–57.
45. Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Vañó-Galván S, Serrano-Falcón C, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, et al. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: Results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):357–9.
46. Moreno-Ramírez D, Martínez FC. Frontal fibrosing alopecia: A survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2005;19(6):700–5.
47. Armenores P, Shirato K, Reid C, Sidhu S. Frontal fibrosing alopecia associated with generalized hair loss. *Australas J Dermatol.* 2010;51(3):183–5.
48. Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, Fenton D a., Stefanato CM. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: A unifying concept. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):653–60.
49. Fernandez-Flores A, Manjón J. Histopathology of keratotic papules of the limbs in frontal fibrosing alopecia. *J Cutan Pathol.* 2016;43(5):468–71.
50. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: Clinical presentations and

- prognosis. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):75–9.
51. Ladizinski B, Bazakas A, Selim MA, Olsen E a. Frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 19 patients seen at Duke University. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):749–55.
 52. del Rio M, Pirmez R, Sodr  C, Tosti A. Coexistence of frontal fibrosing alopecia and discoid lupus erythematosus of the scalp in 7 patients: just a coincidence? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(1):151–3.
 53. Miteva M, Tosti A. The follicular triad: A pathological clue to the diagnosis of early frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):440–2.
 54. Turegano MM, Sperling LC. Lichenoid folliculitis: A unifying concept. *J Cutan Pathol.* 2017;doi: 10.1111/cup.12938.
 55. Ma SA, Imadojemu S, Beer K, Seykora JT. Inflammatory features of frontal fibrosing alopecia. *J Cutan Pathol.* 2017;44:672–6.
 56. Annessi G, Lombardo G, Gobello T, Puddu P. A clinicopathologic study of scarring alopecia due to lichen planus: comparison with scarring alopecia in discoid lupus erythematosus and pseudopelade. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:324–31.
 57. Rallis E, Gregorious S, Christofidou E, Rigopoulos D. Frontal fibrosing alopecia: to treat or not to treat? *J Cutan Med Surg.* 2010;14:161–6.
 58. Dawn G, Holmes SC, Moffat D MC. Post-menopausal frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:43–5.
 59. Katoulis A, Georgala S, Bozi E, Papadavid E, Kalogeromitros D, Stavrianeas N. Frontal fibrosing alopecia: treatment with oral dutasteride and topical pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):580–2.
 60. Georgala S, Katoulis A, Befon A, Danopoulou I, Georgala C. Treatment of postmenopausal frontal fibrosing alopecia with oral dutasteride. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:157–8.
 61. Moreno-Arrones OM, Saceda-Corr  D, Fonda-Pascual P, Rodrigues-Barata AR, Buend a-Casta o D, Alegre-S nchez A, et al. Frontal fibrosing alopecia: Clinical and prognostic classification. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;doi: 10.1111/jdv.14287.

62. Kolivras A, Thompson C. Primary scalp alopecia: new histopathological tools, new concepts and a practical guide to diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2016;44(1):53–69.
63. Sellheyer K, Bergfeld WF. Histopathologic evaluation of alopecias. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(3):236–59.
64. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):91–8.
65. Wong D, Goldberg LJ. The depth of inflammation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A potential distinguishing feature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1183–4.
66. Poblet E, Jiménez-Acosta F, Hardman JA, Escario E, Paus R. Is the eccrine gland an integral, functionally important component of the human scalp pilosebaceous unit? *Exp Dermatol*. 2016;25(2):149–50.
67. Aldoori N, Dobson K, Holden C, McDonagh A, Harries M, Messenger A. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens: a questionnaire study. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):762–7.
68. Seegobin SD, Tziotzios C, Stefanato CM, Bhargava K, Fenton DA, McGrath JA. Frontal fibrosing alopecia: there is no statistically significant association with leave-on facial skin care products and sunscreens. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016;175(6):1407–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15054>
69. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Absence of vellus hair in the hairline: A videodermatoscopic feature of frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):473–4.
70. Al-Zaid T, Vanderweil S, Zembowicz A, Lyle S. Sebaceous gland loss and inflammation in scarring alopecia: A potential role in pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier Inc; 2011;65(3):597–603.
71. Tan T, Guitart J, Gerami P, Yazdan P. Eccrine Duct Dilation as a Marker of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2016;0(0):1–4.
72. Mehregan A, Mehregan D. Syringoma-like sweat duct proliferation in scalp alopecias. *J Cutan Pathol*. 1990;17:355–7.
73. Poblet E, Jiménez F, Ortega F. The contribution of the arrector pili muscle and

- sebaceous glands to the follicular unit structure. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(2):217–22.
74. Chiang C, Sah D, Cho B, Ochoa B, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:387–92.
 75. Tziotzios C, Stefanato CM, Fenton D a, Simpson M a, McGrath J a. Frontal fibrosing alopecia: reflections and hypotheses on etiology and pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2016;
 76. Holmes S, MacDonald A. Frontal fibrosing alopecia. *J Am Dermatology* [Internet]. American Academy of Dermatology, Inc.; 71(3):593–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.077>
 77. Rácz E, Gho C, Moorman PW, Noordhoek Hegt V, Neumann HAM. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(12):1461–70.
 78. Hermes B, Paus R. Scar forming alopecia. Comments on classification, diferential diagnosis and pathobiology. *Hautarzt*. 1998;59:462–72.
 79. Zinkernagel MS, Trueb RM. Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? *Arch Dermatol*. 2000;136(2):205–11.
 80. Sperling L. Histopathology of non-scarring alopecia. *J Cutan Patholhol*. 1995;22:97–114.
 81. Gibbons G, Ackerman A. Follicular degeneration syndrome? *Dermatopathol Pr Concept*. 1995;1:197–200.
 82. Miteva M, Tosti A. Dermatoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):443–9.
 83. Khumalo N, Gumedze F. Traction: risk factor or coincidence in central centrifugal cicatricial alopecia? *Br J Dermatol*. 2012;167:1191–3.
 84. Olsen E, Callender V, McMichael A, Sperling L, Anstrom K. Central scalp alopecia photographic scale in African American women. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:245–52.
 85. Kyei A, Bergfeld W, Piliang M, Summers P. Medical and environmental risk

- factors for the development of central centrifugal alopecia: a population study. Arch Dermatol. 2011;147:909–14.
86. Sperling L, Sau P. The follicular degeneration syndrome in black patients. «Hot comb alopecia» revisited and revised. Arch Dermatol. 1992;128:68–74.
 87. Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. Lichen Plano Pilaris in An Atlas of hair pathology with clinical correlations. Second edition. Informa Healthcare. 2012. 137-149 p.
 88. Miteva M, Tosti A. Pathologic Diagnosis of Central Centrifugal Cicatricial Alopecia on Horizontal Sections. 2014;36(11):859–67.
 89. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. Histopathology. 2010;56(1):24–38.
 90. Cardinale C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L FP. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus- the italian experience. Lupus. 2000;9:417–23.
 91. M H. Cicatricial alopecia: Discoid lupus erythematosus. Dermatol Ther. 2008;21:245–8.
 92. Aviles Izquierdo J, Cano Martinez N, P. LO. Epidemiological characteristics of patients with cutaneous lupus erythematosus. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:69–73.
 93. Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, Cerri A, Paredes B, Rütten A, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. J Cutan Pathol. 2010;37:1132–9.
 94. Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at Natural Menopause in Spain and the United States: Results From the DAMES Project. Am J Hum Biol. 2005;17(3):331–40.
 95. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. J North Am Menopause Soc. 2008;15(4 Pt 1):603–12.
 96. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. J Am Dermatology. Elsevier Inc; 2012;67(5):955–61.

97. Navarro-Belmonte M, Navraro-López V, Ramírez-Boscà A, Martínez-Andrés M, Molina-Gil C, González-Nebreda M, et al. Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14:64–9.
98. Posada Garcia C, Gómez A, De la Torre C. Frontal Fibrosing Alopecia in an Adolescent Girl. *Cutis*. 2013;92(6):e14–5.
99. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM FI. Endocrine Features of Menstrual Cycles in Middle and Late Reproductive Age and the Menopausal Transition Classified According to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Staging System. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3060–7).
100. Herrera Pombo JL. Manejo clínico de las hiperprolactinemias. *Rev clínica española*. 2015;201:336–8.
101. Moreno-Ramírez D, Ferrándiz L, Camacho FM. Alopecia frontal fibrosante. Valoración diagnóstica y terapéutica. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(9):594–602.
102. Manousaridis I, Mavridou S, Goerdts S, Leverkus M, Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS / RAF / MEK / ERK signalling pathway and their management. *JEADV*. 2013;27:11–8.
103. Harries M, Messenger A. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(10):1404–5.
104. Hu HM, Zhang SB, Lei XH, Deng ZL, Guo WX QZ. Estrogen leads to reversible hair cycle retardation through inducing premature catagen and maintaining telogen. *PLoS One*. 2012;7:e40124.

RESÚMEN CURRICULUM VITAE

- 2001 President's award for Educational Excellence, Watertown Middle School, Watertown Massachusetts (USA)

- Beca de estudios ERASMUS con duración de 1 año -2008/2009- para cursar estudios de 4º curso Licenciatura de medicina La Sapienza Università di Roma, Rome (Italy)

- Beca de estudios SÉNECA con duración de 1 año - 2009/2010- para cursar estudios de 5º curso Licenciatura de medicina: Universidad Autónoma de Madrid, Madrid (España)

- Beca de la EADV para acudir al curso: "Genodermatosis" en Innsbruck, Austria. Enero 2014

- Beca de la EADV para acudir al curso: "Pediatric dermatology" en Barcelona, España. Febrero 2014

- Beca Fundación Academia Española de Dermatología y Venereología para estancia en el extranjero.

- Premio al mejor estudio presentado en el Grupo Español de Tricología 2015. Con el trabajo: Estudio del estatus hormonal en pacientes premenopáusicas diagnosticadas de alopecia frontal fibrosante. Reunión del Grupo Español de Tricología. Sevilla 23-24 Octubre 2015.

- Beca para asistir al curso: Euroderm Excellence (Galderma). Niza, Francia. Noviembre 2015.

- Primer Premio. Pecha Kucha Night 2016. Hospital Fundación Jiménez Díaz.

- Premio al mejor estudio presentado en el Grupo Español de Tricología 2015. Con el trabajo: Reunión del Grupo Español de Tricología Malaga 29 Octubre 2016.

-Premio al Mejor Póster de Tricología del congreso. Con el trabajo: Histopatología de la alopecia frontal fibrosante. ¿Es realmente una variante del liquen plano pilaris?- 45 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Madrid, 13 Mayo 2017.

Publicaciones

1. **Bernárdez C**, Vallés L, Santonja C, Requena L. Cutaneous Lupus Erythematosus With Histopathologic Changes Restricted to the Acrosyria. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 994–996
2. **Bernárdez C**, AM. Molina-Ruiz, L. Requena. Histopatología de las alopecias. Parte 1: Alopecias no cicatriciales. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Apr;106(3):158-67
3. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM, Requena L. Histopatología de las alopecias. Parte 2: Alopecias cicatriciales. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 May;106(4):260-70

4. **Bernárdez C**, Machan S, Pavón M, Carrillo I, AM Molina-Ruiz Fortes J y Requena L. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva with myoid differentiation. *Am J Dermatopathol*. 2015 Sep;37(9):e107-11
5. **Bernárdez C**, Martínez Barba E, Kutzner H, Requena L. A mild case of hyaline fibromatosis syndrome presenting in an adult. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):902-4.
6. Feltes F, Macías E, Ramírez JL, **Bernárdez C**. Terapia de mantenimiento con ciclosporina en pauta de fin de semana para psoriasis moderada. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Sep;106(7):583-4
7. Molina-Ruiz A, **Bernárdez C**, Requena L, Ruetten A. Merkel cell carcinoma arising within a poroma: report of two cases. *J Cutan Pathol*. 2015 May;42(5):353-60
8. **Bernárdez C**, Macías E, Ramírez Bellver JL, Feltes F. El consumo oral de anti-inflamatorios no esteroideos podría prevenir la aparición de carcinoma espinocelular cutáneo. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Mar;107(2):151-2.
9. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM, Scharer L, Requena L. Nodular amyloidosis at the sites of insulin injections: a histopathological and immunohistochemical study of two cases. *J Cutan Pathol*. 2015 Jul;42(7):496-502
10. Molina-Ruiz AM, **Bernárdez C**, Requena L, Schärer L. Primitive follicular induction in molluscum contagiosum. *J Cutan Pathol*. 2016 Jan;43(1):12-7
11. **Bernárdez C**, Alcaraz I, Molina-Ruiz AM, Requena L. Transitory Rectangular Alopecia After Endovascular Embolization: A Case Report and Description of the Histopathology Findings. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Dec;106(10):848-50
12. **Bernárdez C**, Prieto-Torres L, Macías E, Ramírez-Bellver JL, Haro-Ramos R, Diaz-Recuero JL, Requena L. Concurrent presentation of cutaneous lesions of deep linear morphoea and discoid lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Feb;25(2):204-8.
13. Ramírez Bellver JL, Macías E, Feltes F, **Bernárdez C**. Neutrophilic Dermatoses Associated With Autoimmunity. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Jan-Feb; 107(1):68-9
14. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM, Requena L. Bednar Tumor Mimicking Congenital Melanocytic Nevus. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Jul-Aug;107(6):523.
15. Ramírez-Bellver JL, **Bernárdez C**, Macías E, Molina-Ruiz AM. Nevus intradérmico con «demasiados» glóbulos Piel. Vol. 31. Núm. 02. Febrero 2016

16. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM. Tratamiento Actual de la alopecia androgenética masculina. *Piel*. Vol. 31. Núm. 02. Febrero 2016
17. **Bernardez C**, Machan S, Ramírez-Bellver JL, Macías E, Diaz-Recuero JL. Nodular bleeding lesion on the sole of an elderly patient. *Australian Family Physician* 2016; 45 (1): 45-47
18. Prieto-Torres L, **Bernárdez C**, Hernández-Ostiz S, Pastushenko I, PhD^c, Ara M, Requena L. Necrobiosis lipoidica developing within a surgical scar in a non-diabetic patient: type III koebner phenomenon (isomorphic response), wolf's isotopic response or ruocco's immunocompromised cutaneous district?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Mar-Apr;83(2):233-236
19. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM. Tratamiento de la alopecia areata con simvastatina ezetimibe. *Monografías dermatología*. 2016
20. Alegre-Sánchez A, Saceda-Corralo D, **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM, Arias-Santiago S, Vañó-Galván S. Frontal fibrosing alopecia in male patients: a report of 12 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):e112-e11
21. Ramírez-Bellver JL, **Bernárdez C**, Macías E, Moya L, Molina-Ruiz AM, Cannata Ortiz P, Requena L Dermoscopy and direct immunofluorescence findings of elastosis perforans serpiginosa. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Aug;41(6):667-70.
22. **Bernárdez C**, Macías Del Toro E, Ramírez Bellver JL, Martínez Menchón T, Martínez Barba E, Molina-Ruiz AM, Requena L. Primary Signet-Ring Cell/Histiocytoid Carcinoma of the Eyelid: A "Binocle" Presentation of the "Monocle Tumor". *Am J Dermatopathol*. 2016 Aug;38(8):623-7
23. Saceda-Corralo D, Grimalt R, Fernández-Crehuet P, Clemente A, **Bernárdez C**, García-Hernandez MJ, Arias-Santiago S, Rodrigues-Barata AR, Rodríguez-Pichardo A, García-Lora E, Jaén P, Camacho FM, Vañó-Galván S. Beard alopecia areata: a multicentre review of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):187-192. doi: 10.1111/jdv.13896. Epub 2016 Sep 12.
24. **Bernárdez C**, Saceda-Corralo D. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE Lymphangitis on the Abdomen. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):e28
25. Ramírez-Bellver JL, Macías E, **Bernárdez C**, López-Robles J, Vegas-Sánchez MD, Díaz-Recuero JL, Quiceno H, Requena L. Anti-NXP2-Positive Paraneoplastic Dermatomyositis With Histopathologic Changes Confined to the Acrosyngia. *Am J Dermatopathol*. 2017 Jan;39(1):e3-e
26. **Bernárdez C**, Requena L. Treatment of Malignant Cutaneous Adnexal Neoplasms. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Jan - Feb;109(1):6-23

27. Alegre-Sánchez A, **Bernárdez C**, Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, López-Gutiérrez JC, Jaén-Olasolo P, Boixeda P. Videodermoscopy and doppler-ultrasound in spider naevi: towards a new classification? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, Jan;32(1):156-159.
28. **Bernárdez C**, Molina-Ruiz AM, Vañó-Galvan S, Urech M, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM, Requena L, Camacho FM. Sex hormone status in premenopausal women with frontal fibrosing alopecia: a multicentre review of 43 patients. Clin Exp Dermatol. 2017 Dec 42(8):921-923